



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)  
OLAN HASTALARDA OKSİDAN-ANTİOKSİDAN  
DURUMLARININ ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mesut BULUT  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Münife NEYAL**

**Ocak-2012**

**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)  
OLAN HASTALARDA OKSİDAN-ANTİOKSİDAN  
DURUMLARININ ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mesut BULUT  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Münife NEYAL**

**Ocak-2012**

**Bu tez Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TF.11.06 proje numarası ile desteklenmiştir. 18.06.2009 tarihi ve 06-2009/275 karar numarası ile etik kurul onayı almıştır.**

## I. ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimini ve bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Münife NEYAL, Prof. Dr. Mustafa YILMAZ, Doç. Dr. Aylin AKÇALI, Yrd. Doç. Dr. Remzi YİĞİTER'e teşekkür ederim.

Tez döneminde yaptığı olumlu katkılarından dolayı danışman hocam Prof. Dr. Münife NEYAL'e ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Abdurrahman NEYAL, Uzm. Dr. Hakan BOZKURT, uyku laboratuvarı sorumlusu Gülten ÖZEN'e ve uyku laboratuvarı teknisyenlerine, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma geçirilen güzel günler için minnettarım.

Eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen eşime ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Mesut BULUT

Gaziantep, 2012

## II. İÇİNDEKİLER

<b>I. ÖNSÖZ</b>	I
<b>II. İÇİNDEKİLER</b>	II
<b>III. ÖZET</b>	IV
<b>IV. ABSTRACT</b>	V
<b>V. KISALTMALAR</b>	VI
<b>VI. TABLO LİSTESİ</b>	VII
<b>VII. ŞEKİL LİSTESİ</b>	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Uyku fizyolojisi	3
2.2. Tanımlamalar	3
2.2.1. Polisomnografik olarak uyku evrelerinin tanımlanması	3
2.2.2. OUAS için tanımlanmalar	7
2.3. OUAS	7
2.3.1. Tanımı ve Tarihçesi	7
2.3.2. Epidemiyoloji	8
2.3.3. Fizyopatoloji	9
2.3.4. Tanı	10
2.3.5. Tedavi	14
2.4. Oksidan ve Antiosidanlar	14
2.4.1. Serbest Radikaller	14
2.4.2. Serbest Radikallerin Etkileri	16
2.4.3. Antioksidan savunma sistemleri	18
2.4.3.1. Süperoksit dismutaz	18
2.4.3.2. Glutasyon peroksdaz	19
2.4.3.3. Katalaz	19
2.4.3.4. Glutasyon-S-Transferazlar	19
2.4.4. Total antioksidan status ve Total oksidan status	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21

3.1. Araştırmanın Tipi	21
3.2. Araştırmanın Evreni	21
3.3. Araştırmanın Dâhil Etme ve Dışlama Ölçütleri	21
3.4. Araştırmanın Yürütülmesi	22
3.5. Total antioksidan ve total oksidan status ölçüm yöntemi	22
3.5.1. TAS'ın ölçümü	22
3.5.2. TOS'un ölçümü	23
3.5.3. Oksidatif stres indeksi hesaplaması	23
3.6. İstatistik Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER	53

### III. ÖZET

## OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS) OLAN HASTALARDA OKSİDAN-ANTIOKSİDAN DURUMLARININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Mesut BULUT

Uzmanlık Tezi, Nöroloji Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Prof. Dr. Münife NEYAL

Ocak 2012, 57 Sayfa

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uykuda tekrarlayan üst solunum yolu tıkanıklıkları nedeniyle kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. OUAS organizmada birçok sistemi etkileyen komplikasyonlara sahiptir. OUAS'ın bu etkilerine aracılık eden en önemli faktörlerden birinin oksidatif stres olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada OUAS teşhisi konmuş olan hastalarda oksidan-antioksidan durumlarının araştırılması ve komplikasyonların gelişmesi ve/veya şiddeti ile ilişkili olup olmadıklarının anlaşılması planlanmıştır.

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Avukat Cengiz Gökçek Devlet hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran, OUAS düşünülen, polisomnografi yapılarak OUAS tanısı doğrulanmış olan, çalışmaya katılmayı kabul eden 40 hasta ve benzer yaş grubunda OUAS olmayan 41 kontrol olgusu dahil edildi. İki grup arasında total antioksidan (TAS), total oksidan (TOS) değerleri ve oksidatif stres indeksi (OSİ) karşılaştırıldı. Hasta grubunda TOS ve OSİ daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). TAS değeri hasta grubunda düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,63$ ). PSG'de orta ve ağır OUAS gruplarında TAS, TOS değerleri ve OSİ incelendi. İki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (0,763) (0,900) (0,576).

Hasta ve kontrol grupları özgeçmişlerinde bildirilen Diabetes Mellitus (DM), Koroner arter hastalığı (KAH), Hipertansiyon (HT) açısından karşılaştırıldı. DM ve HT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0,256$ ) ( $p=0,066$ ). KAH açısından farkın anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,015$ ).

Hasta grubunda DM, KAH varlığına göre olgular TAS, TOS değerleri ve OSİ açısından karşılaştırıldı. Anlamlı farklılık görülmedi.

Hasta ve kontrol grupları VKİ açısından karşılaştırıldı ve hastalarda VKİ daha yüksek bulundu. İstatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,001$ ).

Sonuç olarak, OUAS'da oksidan parametrelerin yükseldiği, antioksidan parametrelerin kısmen azaldığı ve neticede oksidan-antioksidan dengenin bozulduğu izlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** OUAS, oksidan durum, antioksidan durum, oksidatif stres indeksi.

## IV. ABSTRACT

### OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN PATIENTS ARE INVESTIGATED OF OXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS

Dr. Mesut BULUT

Recidency Thesis, Department of Neurology

Supervisor: Prof. Dr. Münife NEYAL

Jan 2012, 57 pages

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by decreased blood oxygen saturation due to recurrent upper respiratory tract obstructions during sleep. OSAS has complications that affect many systems in organism. Main factor mediating these effects are believed to be oxidative stress.

In the present study we investigated the oxidant and antioxidant status and their relation with presence and/or severity of complications in patients diagnosed as OSAS.

Forty patients who admitted to neurology department of Gaziantep University Medical School and Neurology Clinic Sleep Unit of Avukat Cengiz Gokcek State Hospital, and was diagnosed as OSAS due to polysomnographic (PSG) evaluation, and 40 healthy control subjects were included in the present study. OSAS and control cases were compared according to total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), and oxidative stress index (OSI). TOS and OSI in the patient group were significantly higher ( $p=0,001$ ). TAS value was lower in patient group but this difference was not statistically significant ( $p=0,63$ ). Moderate and severe OSAS patients did not show a statistically significant difference according to TAS, TOS levels and OSI (respectively;  $p=0,763$ ;  $p=0,900$ ;  $p=0,576$ ).

Patient and control groups were compared for history of diabetes mellitus (DM), coronary artery disease (CAD), and hypertension (HT). There wasn't any statistically significant difference regarding DM and HT in the medical history ( $p=0,256$ ) ( $p=0,066$ ). The difference was statistically significant for CAD ( $p=0,015$ ).

Body mass index (BMI) was compared between patient and control groups and found to be higher in patients. This difference was statistically significant ( $p=0,001$ ).

In conclusion, we observed that oxidant parameters were elevated, antioxidant parameters were partially decreased and as a result oxidant-antioxidant equilibrium was deteriorated in OSAS. No change was observed in oxidant and antioxidant parameters with increasing OSAS severity.

**Keywords:** OSAS, oxidant status, antioxidant status, oxidative stress index.

**V. KISALTMALAR**

<b>AASM:</b>	American Academy of Sleep Medicine
<b>AHI:</b>	Apne Hipopne indeksi
<b>ASDA:</b>	American Sleep Disorders Association
<b>CAT:</b>	Katalaz
<b>CPAP:</b>	Continuous positive airway pressure
<b>DM:</b>	Diabetes Mellitus
<b>EEG:</b>	Elektroensefalografi
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyografi
<b>EMG:</b>	Elektromyografi
<b>GPx:</b>	Glutasyon Peroksidaz
<b>GST:</b>	Glutation-S-Transferazlar
<b>HT:</b>	Hipertansiyon
<b>ICSD:</b>	The International Classification of Sleep Disorders
<b>KAH:</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>MDA:</b>	Malondialdehid
<b>Non-REM:</b>	Non-rapid eye movements
<b>OSİ:</b>	Oksidatif stres indeksi
<b>OUAS:</b>	Obstrüktif uyku apne sendromu
<b>PAP:</b>	Pozitif havayolu basıncı
<b>PSG:</b>	Polisomnografi
<b>REM:</b>	Rapid eye movements
<b>ROT:</b>	Reaktif oksijen türleri
<b>SOD:</b>	Süperoksit Dismutaz
<b>TAS:</b>	Total antioksidan statüs
<b>TBARS:</b>	Thiobarbituric Acid-Reaktive Substance
<b>TOS:</b>	Total oksidan statüs
<b>VKİ:</b>	Vücut kitle indeksi



## VI. TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Uyku evrelerinin skorlanması	6
<b>Tablo 2.</b> OUAS sınıflaması	8
<b>Tablo 3.</b> Epworth Uykuluk Ölçeği	11
<b>Tablo 4.</b> Standart PSG parametreleri	13
<b>Tablo 5.</b> OSAS' da karakteristik PSG bulguları	13
<b>Tablo 6.</b> Biyolojik sistemlerde antioksidan savunma sistemi	18
<b>Tablo 7.</b> Hasta ve Kontrol Gruplarının eğitime göre dağılımı	24
<b>Tablo 8.</b> Hasta ve kontrol gruplarının uyku skorlarının dağılım tablosu	25
<b>Tablo 9.</b> Hasta grubunun PSG bulgularına göre dağılımı	25
<b>Tablo 10.</b> Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmiş özelliklerine göre dağılımı	26
<b>Tablo 11.</b> Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmişte hipertansiyon varlığına göre dağılımı	26
<b>Tablo 12.</b> Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmişte KAH varlığına göre dağılımı	26
<b>Tablo 13.</b> Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmişte DM varlığına göre dağılımı	27
<b>Tablo 14.</b> Hasta ve kontrol olgularının özgeçmişinde Akciğer Hastalığı varlığına göre dağılımı	27
<b>Tablo 15.</b> Hasta grubunun soygeçmiş özelliklerine göre dağılımı	27
<b>Tablo 16.</b> Hasta ve kontrol gruplarının VKI, TA ve nabız dağılım tablosu	28
<b>Tablo 17.</b> Hasta grubunun laboratuvar değer dağılım tablosu	28
<b>Tablo 18.</b> Hasta ve kontrol gruplarının TAS, TOS değerleri ve OSİ oranlarının karşılaştırılması	29
<b>Tablo 19.</b> Hasta grubunda cinsiyete göre TAS, TOS değerleri ve OSİ oranlarının dağılımı	29
<b>Tablo 20.</b> Hasta grubunda özgeçmişte KAH varlığına göre TAS, TOS değerleri ve OSİ oranlarının dağılımı	30
<b>Tablo 21.</b> Hasta grubunda özgeçmişte DM varlığına göre TAS, TOS değerleri ve OSİ oranlarının dağılımı	30
<b>Tablo 22.</b> PSG'de orta, ağır hasta gruplarındaki TAS, TOS değerleri ve OSİ oranlarının dağılımı	30

**VII. ŞEKİL LİSTESİ****Grafik 1:** Hasta grubunun PSG'ye göre dağılım grafiği

25

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku genel kanının aksine basit bir dinlenme değildir. Uyku; aktif, kompleks, organize, amacı tam olarak bilinmeyen esansiyel bir durumdur (1). Normal uykunun başlıca iki dönemi bulunmaktadır. Bunlar; hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku (non-REM) ve hızlı göz hareketlerinin olduğu uykudur (REM). Bu dönemler gecede dört-altı kez tekrarlanır ve bir döngü yaklaşık 90-120 dakika sürer (2).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uykuda tekrarlayan üst solunum yolu tıkanıklıkları nedeniyle kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (3). OUAS'nin tarihçesi ilk çağlara kadar uzanmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda OUAS prevalansı % 1-5 arasında değişmektedir (4). Uyku apne sendromuna yol açan süreç periferik ve merkezi olarak ayrılabilir. Periferik mekanizmalar üst hava yolu kasları iken santral mekanizmalar ise solunum merkezidir. Her iki mekanizmanın da üst hava yolu tıkanıklığına yol açmada birlikte veya tek tek etkin olduğu düşünülmektedir (5). OUAS'ın major semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir. Tanıda kullanılan altın standart yöntem polisomnografidir (PSG) (6).

Atomik yada moleküler yapıda çiftlenmemiş tek elektron bulunmasına 'serbest radikal' denir. Serbest radikallerin temel kaynağı moleküler oksijendir. Bu moleküllere "oksidan moleküller" veya reaktif oksijen türleri (ROT) denir (7). Mitokondriyal elektron transportu başta olmak üzere fagositik aktivasyon, ksenobiyotik metabolizması, çeşitli sentez ve degradasyon reaksiyonlarında ROT oluşmakta ve bu durum oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar lehine kaymasına neden olmaktadır. Gelişen bu oksidatif stres, çeşitli yollarla biyomoleküllere hasar vermektedir (8,9). Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta "antioksidan savunma sistemi" adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadırlar (10). Bu enzimler, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon-s-transferazdır.

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile m¼cadele eden karışık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir (11).

Oksidatif stres, v¼cutta bir¼ok sistemi etkileyerek ¼ok sayıda hastalığın patogenezi ve komplikasyonunda rol oynayabilen bir metabolik durumdur. OUAS da organizmada bir¼ok sistemi etkileyen komplikasyonlara sahiptir. OUAS'ın bu etkilerine aracılık eden en önemli fakt¼r¼n oksidatif stres olduğu d¼ř¼n¼lmektedir (12).

Bu nedenle OUAS teşhisi konmuş olan hastalarda oksidan-antioksidan durumlarının araştırılması ve komplikasyonların gelişmesi ve/veya şiddeti ile ilişkili olup olmadıklarının anlaşılması planlanmıştır. Elde edilecek verilerle, yaşam kalitesinde dikkate değer bi¼imde ve ¼alıřan n¼fusta verimlilikte azalmaya neden olan OUAS'ın etyopatogenezi ve tedavisinde yeni yaklaşımların m¼mk¼n olabileceği d¼ř¼n¼ncesi ile bu ¼alıřma yapılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Uyku Fizyolojisi

Yaşamımızın yaklaşık olarak 1/3'ü uykuda geçer. Uyku genel kanının aksine basit bir dinlenme değildir. Uyku; aktif, kompleks, organize, amacı tam olarak bilinmeyen esansiyel bir durumdur. Uykunun organizma için yaşamsal olduğu bilindiği halde, görevlerini tam olarak belirlemek henüz mümkün olmamıştır (1).

Normal uykunun başlıca iki dönemi bulunmaktadır. Bunlar; hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku (non-REM, non-rapid eye movements) ve hızlı göz hareketlerinin olduğu uykudur (REM, rapid eye movements). Bu dönemler gecede dört-altı kez tekrarlanır.

Non-REM dönemi, uykunun %75-80'ini teşkil eder ve üç evreye ayrılır. Bu dönemde nöronal aktivite, beyin sıcaklığı ve metabolik hız düşer; sempatik aktivite, kan basıncı ve kalp hızı azalır, parasempatik aktivite artar, kas tonusu ve refleksler azalsa da normal sınırlar içinde kalır. Evre 1; uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir. Çok yüzeysel olup, toplam uykunun %2-5'ini oluşturur. Evre 2; toplam uyku süresinin %45-55'ini oluşturan, daha derin bir uyku evresidir. Kas tonusu azalmaya devam eder. Evre 3; kas tonusunun daha önceki evrelere göre daha da düştüğü, uykunun en derin safhası olarak kabul edilir. Evre 1 ve 2 yüzeysel uyku dönemidir. 2007 yılına kadar derin uyku dönemi Evre 3 ve 4 olarak adlandırılırken, 2007 yılında Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (AASM) önerisiyle, uyku ve ilişkili olayların skorlaması değiştirilmiştir (2). Evre 3 ve 4 birleştirilerek Evre 3 olarak kabul edilmiştir. Evre 3 derin uyku dönemi olarak adlandırıp, yavaş dalgalı uyku adını da alır. Evre 3 toplam uykunun ancak %20-25'ini oluşturur, fakat en dinlendirici dönemdir (2).

### 2.2. Tanımlar ve Sınıflamalar

#### 2.2.1. Polisomnografik olarak uyku evrelerinin tanımlanması:

Polisomnografik skorlama için tanımlar (2);

**Alfa ritmi:** Gözler kapalıyken oksipital bölgede kaydedilen ve gözler açılınca kaybolan 8–13 Hz'lik sinüzoidal aktivite.

**Düşük genlikli karışık frekanslı aktivite:** Düşük genlikli ve çoğunlukla 4-7 Hz'lik aktivite.

**Verteks keskin dalgaları:** Santral bölgelerde en fazla olan, zemin aktivitesinden ayırt edilebilen, 0,5 saniyeden daha kısa süreli, keskin kontürlü dalgalarıdır.

**K kompleksi:** Elektroensefalografi (EEG)'de zemin aktivitesinden iyi bir şekilde ayırt edilebilen, negatif keskin dalga ve hemen ardından pozitif keskin dalgadır. Toplam süresi en az 0,5 saniyedir. Çoğunlukla frontal derivasyonlarda genliği en büyüktür. K kompleksi ile ilişkili arousal tanımlamasını yapabilmek için, arousal'ın K kompleksi sonlandıktan en fazla 1 saniye sonra ortaya çıkması gerekir.

**Uyku içiği:** Frekansı 11–16 Hz (sıklıkla 12–14 Hz) ve süresi en az 0,5 saniye olan, çoğunlukla santral derivasyonlarda genliği en büyük olan dalga serisidir.

**Yavaş dalga aktivitesi:** Frekansı 0,5–2 Hz ve uç uca genliği 75 mikrovolttan büyük olan dalgalarıdır.

**Testere dişi dalgalar:** Keskin kontürlü veya üçgen şeklinde, sıklıkla testere dişi görünümde, 2–6 Hz frekansında en yüksek genliği santral bölgelerde görülebilen, sıklıkla (ancak her zaman değil) hızlı göz hareketlerinin öncesinde olan dalga dizileridir.

**Göz kırpmaları:** Gözler açık veya kapalıyken uyanıklıkta olan 0,5–2 Hz frekansında konjuge vertikal göz hareketleridir.

**Okuma göz hareketleri:** Okurken olduğu gibi, gözlerde yavaş hareketi takiben karşı tarafa hızlı hareketin olduğu konjuge göz hareketleridir.

**Hızlı göz hareketleri (REM):** Çoğunlukla 500 milisaniyeden daha kısa olan, konjuge, düzensiz, keskin pik yapan göz hareketleridir. Hızlı göz hareketleri karakteristik olarak Evre R'de görülmesine karşılık, uyanıklıkta, gözler açıkken ve çevreye bakılırken de ortaya çıkabilir.

**Yavaş göz hareketleri:** Konjuge, düzenli denilebilecek, sinüzoidal göz hareketleridir. Çoğunlukla 500 milisaniyeden daha uzun sürelidir.

**Azalmış çene elektromyografi (EMG) tonusu:** Çene derivasyonunda bazal EMG aktivitesi diğer hiçbir uyku evresinden yüksek değildir ve çoğunlukla tüm kaydın en düşük seviyesindedir.

**Uyku başlangıcı:** Evre W'den başka skorlanmış ilk epöğün başlangıcı.

Polisomnografik skorlama için temel kurallar (2);

1. Kaydın başlangıcından itibaren uyku 30 saniyelik epoklar halinde skorlanır.
2. Her epöğa bir evre belirlenir.
3. Bir epokta 2 veya daha fazla uyku evresi varsa, o epokta en uzun olan evrenin adıyla skorlanır.

Uyku evrelerinin skorlanması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Uyku evrelerinin skorlanması(2)

<p><b>Evre W (Uyanıklık)</b></p> <p><b>A.</b> Epoğun %50'sinden fazlasında oksipital bölgede alfa ritmi olduğunda Evre W olarak skorlanır.</p> <p><b>B.</b> Görülebilir ve ayırt edilebilir alfa ritmi olmadığı hallerde aşağıdakilerden biri varsa Evre W olarak skorlanır</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 0,5-2 Hz frekansında göz kırpmaları</li> <li>2. Okuma göz hareketleri</li> <li>3. Çene kas tonusunun normal veya yüksek olmasıyla birlikte olan düzensiz konjuge hızlı göz hareketleri</li> </ol> <p><b>Evre N1</b></p> <p><b>A.</b> Alfa ritmi olan olgularda, epoğun %50'sinden fazlasında alfa ritminin ortadan kalkıp, düşük genlikli karışık frekanslı aktiviteyi gördüğün epogu Evre N1 olarak skorla</p> <p><b>B.</b> Alfa ritmi olmayan olgularda aşağıdakilerden en erken ortaya çıkan epogu Evre N1 olarak skorla:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evre W'deki zemin ritminden en az 1 Hz'lik yavaşlama ile birlikte 4-7 Hz'lik aktivite.</li> <li>2. Verteks keskin dalgaları</li> <li>3. Yavaş göz hareketleri</li> </ol> <p><b>Evre N2</b></p> <p>Aşağıdaki kurallar, Evre N2 uyku periyodunun başlangıcını tanımlar: Aşağıdakilerden en az birinin, epoğun ilk yarısında veya önceki epoğun ikinci yarısında olması durumunda, Evre N2 olarak skorlamaya başla:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Bir veya daha fazla arousal ile ilişkisiz K kompleksi varlığı.</li> <li>b. Bir veya daha fazla uyku içeceği dizisi.</li> </ol> <p><b>Evre N3</b></p> <p>Yaşa bakılmaksızın, herhangi bir epoğun %20 veya daha fazlası yavaş dalga aktivitesinden oluşuyor ise Evre N3 olarak skorlanır.</p> <p><b>EVRE R</b></p> <p><b>A.</b> Aşağıdakilerden tümü varsa epogu Evre R olarak skorla:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Düşük genlikli, karışık frekanslı EEG</li> <li>2. Azalmış çene EMG tonusu</li> <li>3. Hızlı göz hareketleri</li> </ol>
---



### 2.2.2. OUAS için tanımlamalar:

**Apne:** 10 saniye veya daha uzun süre solunumun durması şeklinde tanımlanmaktadır. 3 tip apne vardır (13);

1. Obstrüktif apne: Solunum durmasının nedeni, üst solunum yollarındaki obstrüksiyondur. Solunum çabasının sürmesine rağmen, üst solunum yollarında hava akımı sağlanamamaktadır.

2. Santral apne: Merkezi sinir sisteminden solunum kaslarına giden sinyallerin azalması sonucu solunumun durmasıdır.

3. Mikst apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmemesidir.

**Hipopne:** Hava akımında 10 saniye ya da daha fazla süreyle,  $\geq\%30$  azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda  $\geq\%4$ 'lük düşme olmasıdır (2).

**Arousal:** Mikrouyanıklık da denilebilen, genellikle anormal solunum paterninin sonlanmasını sağlayan, EEG frekansında en az 3 saniye süreli ani değişiklikle daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir (14).

**Apne Hipopne indeksi (AHI):** Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen bir değeri ifade eder. Bu tanımlama "Solunum Sıkıntısı indeksi" olarak da isimlendirilmektedir. Bu indeksin 5'ten büyük olması halinde uyku apne sendromundan bahsedilir (2).

## 2.3. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)

### 2.3.1. Tanımı ve tarihçesi:

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uykuda tekrarlayan üst solunum yolu tıkanıklıkları nedeniyle kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (3).

Obstrüktif uyku apnesinin şiddeti, uyku sırasında meydana gelen apne ve hipopnelerin toplam sayısının toplam uyku saatine bölünmesiyle elde edilen apne hipopne indeksiyle (AHI) ölçülmektedir. AHI'ne göre OUAS sınıflaması Tablo 2'de görülmektedir (12).

OUAS'nin tarihçesi ilk çağlara kadar uzanmaktadır. Tarih kitaplarında M.Ö. 360 yılında, Büyük İskender döneminde yaşayan Dionysius'un uyku apnesinin özelliklerini

taşıdığı bildirilmektedir. Dionysius'un şişman olduğu, gün içinde sık sık uyukladığı ve horladığı hatta apneye girdiği zaman iğne batırılarak uyandırıldığı yazılmaktadır (15).

19. yüzyıl başlarında yaşamış olan Charles Dickens uyku apnesini en iyi tarifleyen yazarlardan biridir. Dickens'ın "Posthumous Papers of the Picwick Club" adlı kitabındaki kırmızı yanaklı Joe karakteri uyku apnesi sendromunun tüm özelliklerini taşımaktadır (16).

Burwell ve ark. 1956 yılında şişmanlıkla birlikte olan hiperventilasyonu "Pickwickian Sendromu" diye adlandırmışlardır (17).

Polisomnografinin Gastaut tarafından ilk kez 1965 yılında uygulanmasından sonra daha önce nörolog ve psikiyatristlerin ilgi alanına giren uyku çalışmaları yeni bir boyut kazanmıştır.(18).

1991 yılında "American Sleep Disorders Association: Amerikan Uyku Bozuklukları Akademisi" (ASDA) tarafından "The International Classification of Sleep Disorders: Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması" (ICSD) yayınlanmış ve uyku bozuklukları kod verilerek sınıflandırılmıştır (19).

Tablo 2. OUAS sınıflaması

AHI	OUAS ağırlığı
<5	Normal
5-15	Hafif
5-30	Orta
≥30	Ağır

### 2.3.2. Epidemiyoloji:

OUAS, en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir. Her iki cinste, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda OUAS prevalansı % 1-5 arasında değişmektedir (4). Ancak metodolojik farklılıklar nedeni ile sonuçlar değişebilmektedir. Seçilen çalışma gruplarındaki farklılıklar, tanımlamadaki farklılıklar, uyku ve solunum monitörizasyonu sırasında seçilen teknik yöntemlerdeki farklılıklar nedeni ile prevalans değerleri değişebilmekte

ve bu durum semptomatik ve asemptomatik hastalığın gerçek prevalans değerlerinin bulunmasını zorlaştırmaktadır (20).

Ülkemizde Köktürk ve ark (21). tarafından yapılan bir çalışmada, habitüel horlaması olan olgular alınmış ve toplumumuzdaki OUAS prevalansının %0.9-1.9 olduğu tespit edilmiştir.

### **2.3.3. Fizyopatoloji:**

OUAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ile karakterize bir sendrom olup, risk faktörleri genellikle bilinmekle beraber oluşum mekanizmaları halen tam olarak anlaşılammıştır.

OUAS' da başlıca risk faktörleri;

1. Genel faktörler; Yaş, cinsiyet, obezite, horlama, ilaçlar
2. Anatomik faktörler; Spesifik anatomik lezyonlar, boyun çapı, baş ve boyun pozisyonu, nazal obstrüksiyon
3. Mekanik faktörler; Hava yolu çapı ve şekli, supin pozisyonu, üst solunum yolu rezistansı, üst solunum yolu kompliansı, intraluminal basınç, ekstraluminal basınç, mukozal adeziv etkiler, vasküler faktörler
4. Nöromuskuler faktörler; Üst solunum yolları dilatatör kasları, dilatatör kas/diyafragma ilişkisi, üst solunum yolu refleksi
5. Santral faktörler; Periyodik solunum, sitokinler

Uyku apne sendromuna yol açan süreç periferik ve merkezi olarak ayrılabilir. Periferik mekanizmalar üst hava yolu kasları iken santral mekanizmalar ise solunum merkezidir. Her iki mekanizmanın da üst hava yolu tıkanıklığına yol açmada birlikte etkin olduğu düşünülmektedir. Üst hava yolunun tekrarlayıcı tıkanmalarının dikkat çeken yeri farenkstir (5). Bu hastalarda farenksin kapanma eğilimi artmaktadır. Üst solunum yollarının açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, üst solunum yolları dilatatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. OUAS hastalarındaki kollabe olmaya meyilli farenksteki daralma, farengeal kompliansta azalma ve hava akımında artışa yol açar. Ardından intraluminal basınçta azalma daralmayı daha da artırır. Oksijen düzeyi düşerken karbondioksit düzeyi artmakta ve pH düşmektedir. Obstrüksiyonun düzelmesi için uyanıklık sağlanmakta ve solunum yeniden düzenlenmektedir. Sonuçta yeniden uyku başlamaktadır (22).

Üst hava yolu tıkanıklığında solunum merkezinin azalmış yanıtının da etkili olduğu gösterilmiştir. Bu azalmış yanıt üst hava yolundaki daralmayı arttırır. Azalmış ventilatuar yanıt primer olabileceği gibi tekrarlayan apnelerin sonucunda da olabilir. Apneler hiperventilasyonlarla sonlanır, bu hiperventilasyon süreci PaCO<sub>2</sub>'yi çok düşürür ve solunum dürtüsü azalır. Hem ventilatuar merkez hem de periferik kaslardaki üst hava yolu açıklığını koruyamama uyku apnelerin temelini oluşturur (5).

#### **2.3.4. Tanı:**

OUAS'nın saptanması, gerek tedavi ve gerekse prognoz açısından önem taşımaktadır. OUAS tanısında semptomların yanı sıra laboratuvar bulgularında gerekmektedir. Tanıda kullanılan altın standart yöntem polisomnografidir. Tanıda kullanılan yöntemler şöyle sıralanmaktadır (23):

##### **1. Klinik Tanı:**

- a- Öykü (I-Semptomlar, II-Risk faktörleri, III-İlişkili hastalıklar),
- b- Fizik muayene

##### **2. Radyolojik tanı:** Bilgisayarlı tomografi, Manyetik rezonans

##### **3. Endoskopik tanı:** Nasofarengoskopi

##### **4. Polisomnografi**

##### **5. Multiple sleep latency test (MSLT)**

##### **6. Diğer:** Kan tetkikleri, Elektrokardiyografi (EKG), solunum fonksiyon testi, kan gazları

#### **1.Klinik Tanı:**

OUAS'ın major semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir.

**Horlama;** Uyku sırasında üst havayolundaki yapıların vibrasyonu sonucu tekrarlayan seslere verilen isimdir. OUAS'lı hastanın değişmez semptomudur. OUAS'da horlama habitueeldir (haftada en az 5 gece ve daha fazla sıklıkla horlama). Yapılan bir çalışmada erkeklerin %42'sinde kadınların %28'sinde habitüel horlama görülmüştür (24).

**Tanıklı apne;** OUAS'lu hastaların uyku sırasında oluşan apnelerin farkında olan ve hekime başvurmasını sağlayan genellikle eşleri ve yakınlarıdır. OUAS'lu hastaların eşleri, düzensiz ve gürültülü horlamanın aralıklarla kesildiği, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam

ettiğini tanımlayabilirler. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiyum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oronazal solunum bir sonraki apneye kadar devam eder Apne epizotları genellikle 10-60 sn arasında olup, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir (6).

**Gündüz aşırı uyku hali;** Uyku sırasında tekrarlayan apneler sonucunda hastanın sık sık uykusu bölünmekte, hasta gecenin büyük bölümünü yüzeysel uykuda geçirmekte ve derin uykuya dalamamaktadır. Bunların sonucunda da hasta ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissetmektedir. Birçok akut ve kronik hastalık tablosunda da görülebilmesi nedeniyle düşük spesifiteye sahiptir. Aşırı uykululuk; bireyin uyanık ve alert olması beklenen durumlarda uykululuk halidir (25,26). Toplumun yaklaşık %5'inde görülen önemli bir morbidite ve artmış mortalite riskleri taşıyan kronik bir problemdir (27).

Gündüz aşırı uyku halinin belirlenmesi için en sık kullanılan yöntem Epworth Skalası'dır. Bu skalada hastaların aşırı yorgun oldukları zaman dışında uykuya dalma olasılığının ne olduğu sorulur. 10 puan ve üzeri pozitif olarak kabul edilir (Tablo 3) (21,28).

Tablo-3. Epworth Uykuluk Ölçeği:

Otururken, okurken
Televizyon izlerken
Toplulukta hareketsiz otururken (toplantı, tiyatro, cami gibi)
1 saati aşmayan araba yolculuğunda yolcu olarak seyahat ederken
Öğleden sonra istirahat için uzanmışken
Birisiyle oturup sohbet ederken
Öğle yemeğinden sonra sakin otururken
Trafikteki kısa süreli durduğunuzda (kırmızı ışık)
'iç geçmesi, uyuklama, hafif uykuya dalma olur mu?' sorularına hastaların;
0= asla yok
1= hafif derecede var
2= orta derecede var
3= ileri derecede var, seçeneklerinden biriyle yanıt vermesi istenir.

Major semptomlar dışında; kardiyopulmoner semptomlar (uykuda boğulma hissi, nokturnal aritmi, atipik göğüs ağrısı), nöropsikiyatrik semptomlar (sabah baş ağrısı, yetersiz uyku, insomnia, hafıza zayıflaması, unutkanlık, dikkat eksikliği, depresyon, anksiyete, uykuda anormal motor aktivite), diğer semptomlar (gece terlemesi, nokturi, enürezis, libido azalması, ağız kuruluğu, gastroösefagial reflü) (1,29,30).

**Fizik Muayene;** Fizik muayene bulguları arasında kesin tanı koydurucu bir bulgu olmasa da, risk faktörlerinin ve ilişkili hastalıkların belirlenmesinde yeri bulunmaktadır. Uykululuğu gösteren ptosis, esneme, donuk bakış, postural tonus kaybı, uykululuk hali gözlenebilir (23).

Fizik muayenede esas amaç sendroma yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojiyi ortaya çıkarmak ve düzeltilebilir lezyonları tespit etmektir. Fizik muayene ile üst havayoluna ait OUAS'ları ilgilendiren bulgulara rastlanabilir. Bunlar; artmış orofarengeal doku, uzun ve gevşek yumuşak damak, düşük palatal ark, büyük dil, hipertrofik tonsil, kalınlaşmış lateral farengeal bantlar, deviye nazal septum olarak sayılabilir. Hipertansiyon, aritmi, siyanoz, sağ kalp yetmezliği gibi bulgular saptanabilir (1, 29, 31).

**Radyoloji:** Üst solunum yol görüntüleme yöntemleri OUAS tanısı yanında uygulanacak tedaviler konusunda da katkı sağlamaktadır. Bu amaçla, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemler kullanılmaktadır.

**Endoskopik Tanı:** Nazofarengolaringoskopi; OUAS'lu olgularda burundan glottise kadar üst solunum yolunun değerlendirilebildiği, dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi ve derecesini belirlemek amacıyla kullanılan bir tanı yöntemidir. Nazal anormallikler (nazal polip, genişlemiş adenoidler ve septal deviasyon gibi) kolayca tespit edilebilir (32).

#### **Polisomnografi:**

OUAS tanısında kullanılan "altın standart" test yöntemi PSG'dir. PSG, uyku apnesi şüphesi ile gelen hastalarda, uyku sırasında nörofizyolojik, kardiovasküler, respiratuvar, fiziksel ve fizyolojik parametrelerin genellikle tüm gece boyunca, belli periyotlarda sürekli ve eş zamanlı kaydedilmesidir (33).

Standart bir PSG de Tablo 4'de görülen parametreler incelenir.

Tablo-4 Standart PSG parametreleri

1) Elektroensefolagrafi (EEG)
2) Elektrokülografi (EOG)
3) Elektromyografi (EMG-submentalis)
4) Nazal ve oral hava akımı (Flow-meter)
5) Torakal ve abdominal solunum hareketleri
6) Oksijen saturasyonu
7) Elektrokardiyografi (EKG)
8) Anterior tibial kası EMG' si
9) Vücut pozisyonu
10) Ösefagus basınç monitorizasyonu
11) Trakeal mikrofon

PSG yapılacak ortamda kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalı, ses yalıtımı tam olmalıdır (25-50 desibel). Oda karanlık olmalı, ısı değişimleri olmayacak şekilde düzenleme yapılmalı ve odanın boyutu 15 m<sup>2</sup>'den küçük olmamalıdır. PSG esnasında hastanın vücut pozisyonu önemlidir. Özellikle supin pozisyon hastaların çoğunda, apne atakları ve desatürasyon derecesini artırır. PSG'de EKG ile kalp ritmi ve hızı gözlemlenir. Oksimetre ile oksijen saturasyonu kaydedilir.

OUAS için karakteristik PSG bulguları Tablo 5'de listelenmiştir (34).

Tablo-5 OSAS' da karakteristik PSG bulguları

1- Yüzeysel uyku süresinde (Non-REM Evre 1, 2) artış, derin uyku (Non-REM Evre 3) ve REM uyku süresinde azalma gözlenmektedir.
2- Sık tekrarlayan apneler (%80'den fazlası obstrüktif tip), hipopneler ve uyanma reaksiyonları gözlenmektedir.
3- Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenmektedir.
4- Genellikle REM uykusunda ve supin pozisyonda, apnelerin sıklığı, süresi, oksijen desatürasyonunun derecesi ve süresinde artış gözlenmektedir.
5- Apne esnasında tipik olarak paradoksal göğüs ve karın hareketleri izlenmektedir.
6- Apne esnasında bradikardi, sonrasında ise taşikardi ve aritmiler görülebilmektedir.
7- Solunum sesi kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz ve gürültülü horlama sesi duyulmaktadır.

### 2.3.5.Tedavi:

Klinik OUAS'nun tedavisi konusunda çeşitli alternatifler tartışılmıştır. Bu tedavi alternatifleri arasında; zayıflama, alkol ve sedatiflerden uzaklaşma, ağız içi aygıt, nazal CPAP (continuous positive airway pressure)ve cerrahi tedavi yer almaktadır (35,36).

OUAS tedavisi üç grupta incelenebilir. (1) Davranış düzenlemesi, (2) Tıbbi tedavi, (3) Cerrahi tedavi.

Davranış düzenlemesi içerisinde, obez olan hastaların zayıflaması önemlidir. Alkol ve sigaranın bırakılması, uyku pozisyonu önerileri, sedatif etkili ilaçların kesilmesi önerilmelidir (37).

Tıbbi tedavi konusunda farmakolojik ajan açısından bugüne dek, kabul görmüş bir tedavi henüz yoktur. Tıbbi tedavisinin altın standardı pozitif havayolu basıncı (PAP) uygulamasıdır. Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) maske ile gece boyunca havayolunun sürekli açık kalmasını sağlamaktadır. AHİ>5 olan tüm hastalara CPAP önerilmektedir (38). Hastalar genellikle pozitif basınç tedavisi ile kısa sürede tüm semptomlarında dramatik iyileşme bildirmektedirler (39). CPAP tedavisi ile etkin tedavi aynı zamanda trafik kazası riski ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalma sağlamaktadır (40,41).

Ağız içi ve dış cihazları OUAS yönetiminde kullanılan diğer seçeneklerdir. Ağız içi cihazlar hafif OUAS hastalarında kullanılabilir. Orta ve ağır OUAS hastalarında horlama ve apneyi tam olarak düzeltmedikleri için kullanımları önerilmemektedir. Ağız içi cihazların kullanımı özellikle CPAP tedavisini tolere edemeyen, hafif OUAS hastalarının tedavisinde düşünülmelidir (42).

Cerrahi tedavi PAP tedavisini tolere edemeyen hastalar için son seçenek olarak düşünülmelidir. Dil arkasındaki havayolunu oluşturan yapılar için palatal cerrahi yapılmaktadır. Cerrahi tedavinin horlamayı düzelttiği fakat apne ve hipopnelere uzun dönem etkisinin yararlılığı tam olarak gösterilememiştir (38).

## 2.4. Oksidanlar ve Antioksidanlar

### 2.4.1. Serbest Radikaller:

Atomik yada moleküler yapıda çiftlenmemiş tek elektron bulunmasına 'serbest radikal' denir. Serbest radikallerin temel kaynağı moleküler oksijendir. Oksijen molekülü reaktif olmamasına rağmen diğer radikallerle reaksiyona girme özelliğine



sahiptir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere “**oksidan moleküller**” veya **reaktif oksijen türleri (ROT)** denir. Moleküler oksijenin indirgenmesi sonucunda süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri oluşur (7).

En basit serbest radikal sadece bir eşleşmemiş elektron içermesi nedeni ile hidrojen atomudur. Serbest radikaller şu şekillerde oluşabilirler:

- 1) Radikal olmayan bir molekülden tek bir elektron kaybıyla
- 2) Radikal olmayan bir molekülün tek bir elektron kazanmasıyla
- 3) Kovalent bağlı normal bir molekülün her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi (43).

Aerobik solunum yapan organizmalarda ortamda bulunan oksijenin kullanımının doğal sonucu olarak ROT oluşmaktadır. Mitokondriyal elektron transportu başta olmak üzere fagositik aktivasyon, ksenobiyotik metabolizması, çeşitli sentez ve degradasyon reaksiyonlarında ROT oluşmakta ve bu durum oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar lehine kaymasına neden olmaktadır. Gelişen bu oksidatif stres, çeşitli yollarla biyomoleküllere hasar vermektedir (8,9).

Serbest radikaller ve diğer oksijen türleri aşağıda özetlenmiştir (44,45).

**Oksijen merkezli serbest radikaller:**

Süperoksit radikali ( $O_2^-$ )

Hidroksil radikali ( $OH^-$ )

Alkoksil radikali ( $RO^-$ )

Peroksil radikali ( $RO_2^-$ )

Hidroperoksil radikali ( $HO_2^-$ )

**Oksijen merkezli olmayan serbest radikaller:**

Karbon merkezli (Lipid radikalleri)

Sülfür merkezli (Sülfür radikali)

Hidrojen merkezli (Hidrojen radikali)

Demir merkezli (Perferil radikali )

Azot merkezli (Nitrik oksit, Nitrojen dioksit)

**Radikal olmayan reaktif oksijen türleri:**

Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )

Ozon ( $O_3$ )

Hipoklorik asid (HOCl)

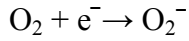
Singlet oksijen ( $^1O_2$ )

Peroksinitrit ( $ONOO^-$ )

Organizmada en fazla öneme sahip serbest radikaller şunlardır;

**Süperoksit Radikali ( $O_2^-$ ):**

Moleküler oksijene tek elektron eklenmesi ile ortaya çıkan serbest radikale süperoksit radikali denir.



Hem çevresel etkenler, hem de organizmalardaki enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimelerle en çok ve en kolay oluşan oksijen radikali süperoksit radikalidir. Serbest süperoksit radikal anyonu ( $O_2^-$ ) hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir (46-49).

$O_2^-$  Süperoksit dismutaz ile reaksiyona girerek  $H_2O_2$  oluşturabilir, ortamdaki bir proton alarak perhidroksi radikalini ( $HO_2$ ),  $H_2O_2$  ile tepkimeye girip hidroksil radikalini, nitrik oksit radikaliyle ( $NO^-$ ) reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturabilir (50,51).

**Hidroksil Radikali ( $OH^-$ ):**

Hidroksil iyonu, bilinen en reaktif radikaldır. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler ile reaksiyona girebilir. Tek atom halinde ve bir elektronu eksik olan oksijen ile  $H^+$ 'in birleşmesinden oluşur. Gamma radyasyona maruz kalan dokularda da hidroksil radikali oluşabilir (52-54)

**Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ):**

Oksijene iki elektron katılması ve süperoksit radikalinin bir elektron alması ile peroksit iyonu oluşmasıdır. Peroksit iyonu ortamdaki hidrojen iyonları ile birleşerek hidrojen peroksidi oluşturur (55,56). Zayıf bir oksidandır; ancak geçiş metalleri varlığında, en reaktif ve hasar verici radikal olan hidroksil radikali ( $OH^-$ ) oluşumuna yol açması nedeniyle en önemli ROT'lardan biridir.

Biyolojik önemi hidroksil radikali için kaynak oluşturmasıdır.(55)

**2.4.2. Serbest Radikallerin Etkileri:**

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipid peroksidasyonu olarak adlandırılan lipidler üzerine yaptığı etkidir (57). Lipid peroksidasyonu tepkimeleri sonucunda başta aldehitler olmak üzere çok sayıda ürün oluşmaktadır. Oluşan bu aldehitler oksidatif hasarı artırmaktadırlar. Lipid peroksidasyonunun başlıca ürünü olan malondialdehid

(MDA) uzun ömrü ve yüksek reaktivitesi ile hücre içi ve dışındaki protein, nükleik asit gibi birçok biyomoleküle etki ederek geri dönüşümü mümkün olmayan hasarlara yol açmaktadır. Bunun yanı sıra membran akıcılığının azalmasına, membran fonksiyonlarının yavaşlamasına, membran reseptör ve enzimlerinin inaktive olmasına ve  $Ca^{+2}$  iyonlarının membran geçişlerinin artmasına neden olmaktadır ( 58).

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişmektedir. Protein molekülleri, üzerindeki sülfhidril veya amino grupları ile serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişikliklere göre üçe ayrılır (59):

- a) Amino asitlerin modifikasyonu,
- b) Proteinlerin fragmantasyonu,
- c) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır.

Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassas olmasına yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (60). Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur ve normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden büyük oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin oksijen radikali veya hidrojen peroksit ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (61).

Monosakkarit otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehytler meydana gelirler. Bu ürünler diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (60).

Serbest radikallerin neden olduğu DNA hasarı, mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre fonksiyon bozukluğuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür. ROT ile olan DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir (62). Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA

hasarları da denen bu tip hasarlar mutagenез, kanserogenез ve yaşlanmaya yol açmaktadır (63).

### 2.4.3 Antioksidan Savunma Sistemleri

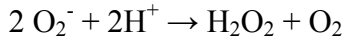
Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadırlar (Tablo 6) (10,64).

Tablo 6. Biyolojik sistemlerde antioksidan savunma sistemi (64)

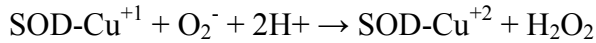
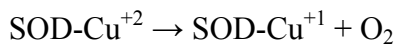
Enzimatik	Nonenzimatik	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon (GSH)	Albümin
Katalaz (KAT)	$\alpha$ -Tokoferol (vit E)	Seruloplazmin
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	Askorbat (vit C)	Transferrin
Fosfolipid hidroperoksit glutasyon	$\beta$ -Karoten	Ferritin
Peroksidaz (PLGSH-Px)	Flavonoidler	Laktoferrin
Glutasyon S-transferaz (GST)	Ürat	Melatonin
Glutasyon redüktaz (GSSG-R)	Bilirubin	Sistein

#### 2.4.3.1 Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD reaktif oksijen türlerine karşı savunmada primer antioksidan enzimdir. SOD, süperoksit molekülünün hidrojen peroksite ve moleküler oksijene tepkimesini katalizler.



Tepkimede süperoksit anyonu  $Cu^{+2}$  ve bir arjinin rezidüsünün guanido grubuna bağlanır. Bu şekilde süperoksitten bir elektron  $Cu^{+2}$ 'a transfer olurken  $Cu^{+1}$  ve moleküler oksijen oluşur. İkinci süperoksit anyonu  $Cu^{+1}$ 'dan bir elektron, bağlanma ortağından ise iki elektron alarak hidrojen peroksiti oluşturur.



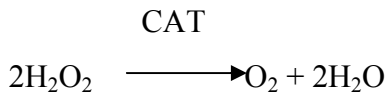
Hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (65).

### 2.4.3.2 Glutasyon Peroksidaz (GPx)

GPx, hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu, selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir (66). Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Ancak kapasitesi sınırlıdır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır. Kofaktör olarak selenyum elementinin kullanır. Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenen glutasyon, glutasyon redüktaz enzimi ve başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar (67). GPx fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Yapılan çalışmalarda kord kanı glutasyon peroksidaz ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı ifade edilmiştir (68).

### 2.4.3.3 Katalaz (CAT)

Katalaz çoğu organizmada peroksidomlarda yüksek oranlarda bulunan, hem içeren homotetramerik bir enzimdir. CAT yapı ve işlevlerine göre bifonksiyoneldir. Tüm prokaryot ve ökaryotlarda bulunur. Her subünite bir hem grubu ve bir NADPH molekülü içerir. Birçok katalazda NADPH molekülü yüzeye yakın ve sıkıca bağlıdır. Bu kofaktör, peroksitin oksijene dönüşümünde katalazı inaktivasyondan koruduğu ve etkisini arttırdığı gözlenmiştir. Katalaz hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene dismutasyonunu katalizler.



Katalaz ayrıca fenol, alkol gibi farklı substratların, hidrojen peroksitin çift redüksiyonu ile detoksifikasyonunu sağlar (69).

### 2.4.3.4 Glutation-S-Transferazlar (GST)

GST iki subüniteden oluşmuş dimerik bir proteindir. Bu subünitelerden her biri glutasyon bağlanma bölgesi (G bölgesi) ve buna komşu elektrofilik substrata bağlanan nispeten hidrofobik olan bölge içerir. Bunun yanında çeşitli izoenzimlerde transport

veya düzenleyici fonksiyonu olduğu düşünölen substrat bağlanmayan bölge de belirlenmiştir.

GST, hidroksialkenler, lipit peroksidasyonunun ürünlerinden propenaller ve DNA hidroperoksitleri gibi endojen zararlı bileşiklerin detoksifikasyonunu sağlayabildiği için oksidatif strese karşı savunmaya katılır, bunun yanında epoksidler ve kinonlar gibi maddelerin biotransformasyonunda elektrofilik ksenobiotikler ve/veya reaktif ara ürünler oluşabilir (70). GST enziminin teta ve alfa sınıfları selenyum bağı olmayan Glutasyon peroksidaz aktivitesi gösterirler, GST pi formu lipit hidroperoksitleri ve hidroksialkenler, malondialdehitler ve propenalleri inaktive eder. GST pi ayrıca hassas SH<sup>-</sup> grubuyla ROT ile direkt reaksiyona girerek disülfüd yapımının inaktif olmasına neden olur (71).

#### **2.4.4 Total Antioksidan Status (TAS) ve Total Oksidan Status (TOS)**

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden karışık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir (11).

Total oksidan kapasiteye en büyük katkıyı endojen olarak vücutta sentezlenen serbest oksijen moleküllerinin yan ürünleri sağlamaktadır. Vücutta normal veya patolojik olarak serbest radikaller üretilir. Bu ürünler hemen sentez edildikleri yerde detoksifiye edilmezler ise zararlı etkilerini oluştururlar. Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlarda bulunmaktadır. Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjistik olarak çalışmaktadırlar.

Vücuttaki oksidatif stresi ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmek için oksidan ve antioksidan moleküllerin bireysel ölçümü yerine total olarak ölçümünü sağlayan yöntemler yaygınlaşmaktadır (72,73). Total oksidan status (TOS) düzeyinin, total antioksidan status (TAS) düzeyine oranlanmasıyla oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanmaktadır. OSİ vücudun oksidan antioksidan dengesinin yönünü belirtir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı alan hastalar oksidan durum, antioksidan durum ve oksidatif stres indeksi açısından kesitsel olarak kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Çalışma için yerel (Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi) etik kuruldan 18.06.2009 tarih ve 06-2009/275 karar numarası ile onay alınmıştır.

#### 3.2. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Avukat Cengiz Gökçek Devlet Hastanesi Nöroloji polikliniğinde OUAS ön tanısı düşünülen, Avukat Cengiz Gökçek Devlet hastanesi uyku ünitesinde polisomnografi yapılarak OUAS tanısı doğrulanmış olan, araştırmanın dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan ve yazılı bilgilendirilmiş olur formunu onaylamış olan 40 OUAS hastası ve 41 sağlıklı kontrol oluşturmuştur.

#### 3.3. Araştırmanın Dâhil Etme ve Dışlama Kriterleri

Hasta grubu için araştırmanın dahil etme kriterleri;

1. Polisomnografi ile doğrulanmış olan OUAS tanısı almış olması,
2. 18 yaşından büyük olması,
3. Dışlama kriterlerinin olmaması,

Kontrol grubu için araştırmanın dahil etme kriterleri;

1. Herhangi bir uyku bozukluğunun bulunmaması
2. 18 yaşından büyük olması,
3. Dışlama kriterlerinin olmaması,

Araştırmanın dışlama kriterleri:

1. Böbrek fonksiyon bozukluğu olması (böbrek fonksiyon testleri yapılarak dışlanmıştır),
- 2) Romatolojik hastalıklar olması (kişisel tıbbi öykü ve fizik muayene ile dışlanmıştır),
- 3) Aktif enfeksiyon bulgularının olması (kişisel tıbbi öykü ve fizik muayene ile dışlanmıştır).

### 3.4. Araştırmanın Yürütülmesi

Çalışmaya katılan tüm olguların anamnezleri alınmış ve şikayet, yaş, eğitim durumu, meslek, vücut kitle indeksi, özgeçmiş, soygeçmiş, uyku özellikleri, ilaç kullanımı, tansiyon, nabız, fizik muayene ve nörolojik muayene özellikleri tespit edilmiş; hasta ve kontrol grubundaki tüm olguların tıbbi bilgileri ve muayene bulguları önceden hazırlanmış bir forma kaydedilmiştir (Ek 1). Olgular uyku sorunları açısından da sorgulanarak sonuçları bir forma kaydedilmiştir (Ek 2).

Çalışma için hasta ve kontrol gruplarındaki kişilerden serum oksidan-antioksidan düzeyleri için kan alınarak uygun koşullarda saklanmıştır. Testler Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarlarında çalışılmıştır.

### 3.5. Total Antioksidan (TAS) ve Total Oksidan Status (TOS) Ölçüm Yöntemi

#### 3.5.1. TAS'ın Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur (73).

**Reaktif-1:** 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM Fe (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O çözümlere hazırlanır.

**Reaktif-2:** 7.5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır. Fe<sup>+2</sup>-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (73,74).

#### 3.5.2. TOS'un Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (72).

**Reaktif 1:** 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözümlere ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total hacimde 250 µM Xlenol orange çözümlere hazırlanır.



**Reaktif 2:** Ana çözelti içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülür sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır. Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferik iyon oksitlerler.

Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenele orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (72).

### **3.5.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması**

Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanmıştır (75).

### **3.6. İstatistik Analiz**

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile test edilmiş ve İki bağımsız grup arasındaki ölçümlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma sahip değişkenler için Student t testi, normal dağılıma sahip olmayanlar için Mann Whitney u testleri ve kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin saptanmasında ki kare analizi kullanılmıştır. Tanıtıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma, frekans ve yüzde değerleri verilmiştir. Analizlerde SPSS for Windows version 11.5 kullanılmış 0.05 den küçük p değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya; OUAS tanısı alan 40 hasta, kontrol grubunu oluşturan 41 sağlıklı birey olmak üzere toplam 81 kişi alındı.

OUAS hastalarının; 10'u kadın, 30'u erkek idi. Kontrol grubunda ise 20 kadın, 21 erkek vardı. Hastaların yaşları 31 ile 71 arasında (ort.  $50,55 \pm 11,45$ ), kontrol grubundaki olguların yaşları ise 32 ile 78 arasında idi (ort.  $53,41 \pm 10,08$ ).

Hasta ve kontrol grubunda eğitim durumları karşılaştırıldığında her iki grupta da ilkokul mezunları en yüksek oranda olduğu görüldü (Tablo 7).

**Tablo 7. Hasta ve Kontrol Gruplarının eğitime göre dağılımı**

Eğitim	Hasta		Kontrol	
	N	%	N	%
Yok	4	10,0	9	22,0
Okur-yazar	3	7,5	4	9,8
İlkokul	20	50,0	14	34,1
Ortaokul	1	2,5	4	9,8
Lise	7	17,5	6	14,6
Yüksekokul	5	12,5	4	9,8
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100,0</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>

Hasta grubunda 36 kişinin, kontrol grubunda 40 kişinin sağ elini dominant olarak kullandığı görüldü.

Hasta grubunda 10, kontrol grubunda ise 1 kişide alkol kullanımı görüldü.

Hasta grubunda sigara kullanan 10, kontrol grubunda ise 9 kişi olduğu görüldü. Hasta ve kontrol grubunun uyku skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ) (Tablo 8).

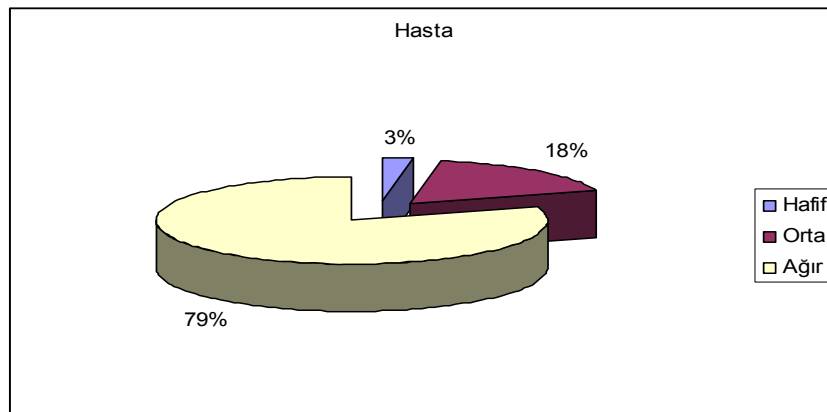
**Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının uyku skorlarının dağılım tablosu**

	Grup	N	ortalama	Std. sapma	P
Uyku skorları	Hasta	40	15,43	5,163	0,001
	Kontrol	41	3,32	1,863	

OUAS hastaları PSG bulgularına göre hafif, orta ve ağır olarak gruplandırıldı. Hafif olguların 1 (%2,5), orta olguların 7 (%17,5) ağır olguların 32 kişi (%80) olduğu görüldü. Çalışma grubumuzda ağır OUAS hastaların baskın yoğunlukta olmasının çalışmanın hastanede yapılmış olmasından ve hastaların zaten seçilmiş olmasından kaynaklandığı düşünüldü (Tablo 9).

**Tablo 9. Hasta grubunun PSG'ye göre dağılımı**

Hasta		
Polisomnografik değerlendirme	N	%
Hafif OUAS	1	2,5
Orta OUAS	7	17,5
Ağır OUAS	32	80,0
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100,0</b>

**Şekil 1: Hasta grubunun PSG'ye göre dağılım grafiği**

Hasta grubunda 13 (%27,7), kontrol grubunda 21 kişinin (%44,7) özgeçmişlerinde bir özellik yoktu (Tablo 10).

**Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmiş özelliklerine göre dağılımı**

Öykü	Hasta		Kontrol	
	N	%	N	%
Yok	13	27,7	21	44,7
Hipertansiyon (HT)	10	21,3	5	10,6
Koroner Arter Hastalığı (KAH)	5	10,6	0	0,0
Böbrek Hastalığı	0	0,0	1	2,1
Diabetes Mellitus (DM)	5	10,6	3	6,4
Migren	0	0,0	3	6,4
Akciğer Hastalığı	6	12,8	2	4,3
Diğer	8	17,0	12	25,5

Hasta grubunda 10 (%21,3), kontrol grubunda 5 kişinin (%19,2) özgeçmişinde hipertansiyon olduğu görüldü. Her iki grubun istatistiksel olarak karşılaştırılmasında aralarında anlamlı farkın olmadığı izlendi ( $p=0,066$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmişte hipertansiyon varlığına göre dağılımı**

Özgeçmiş	Hasta		Kontrol		P
	N	%	N	%	
Yok	13	56,5	21	80,8	0,066
Var	10	43,5	5	19,2	

Hasta grubunda 5 kişinin (%27,8) özgeçmişinde KAH olduğu görüldü. Kontrol grubunda KAH izlenmedi. KAH açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı farkın olduğu görüldü ( $p=0,015$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmişte KAH varlığına göre dağılımı**

Özgeçmiş	Hasta		Kontrol		P
	N	%	N	%	
KAH	13	72,2	21	100,0	0,015
Yok	5	27,8	0	0,0	

Hasta grubunda 5 (%27,8), kontrol grubunda 3 kişinin (%12,5) özgeçmişinde DM olduğu görüldü. Her iki grubun istatistiksel olarak karşılaştırılmasında aralarında anlamlı farkın olmadığı izlendi ( $p=0,256$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmişte DM varlığına göre dağılımı**

Özgeçmiş	Hasta		Kontrol		P
	N	%	N	%	
DM					
Yok	13	72,2	21	87,5	0,256
Var	5	27,8	3	12,5	

Hasta grubunda 6 (%31,6), kontrol grubunda 2 kişinin (%8,7) özgeçmişinde akciğer hastalığı olduğu görüldü. Her iki grubun istatistiksel olarak karşılaştırılmasında aralarında anlamlı farkın olmadığı izlendi ( $p=0,112$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14. Hasta ve kontrol olgularının özgeçmişinde Akciğer Hastalığı varlığına göre dağılımı**

Özgeçmiş	Hasta		Kontrol		P
	N	%	N	%	
Akciğer Hastalığı					
Yok	13	68,4%	21	91,3%	0,112
Var	6	31,6%	2	8,7%	

Hasta grubunda 28 (%58,3), kontrol grubunda ise 20 kişinin (%43,5) soygeçmişinde özellik izlenmedi (Tablo 15).

**Tablo 15. Hasta grubunun soygeçmiş özelliklerine göre dağılımı**

Soygeçmiş	Hasta		Kontrol	
	N	%	N	%
Yok	28	58,3	20	43,5
Hipertansiyon	2	4,2	4	8,7
KAH	1	2,1	6	13,0
Böbrek Hastalığı	1	2,1	0	,0
DM	2	4,2	6	13,0
İnme	1	2,1	1	2,2
Diğer	13	27,1	9	19,6

Hasta ve kontrol grupları arasında VKI, TA ve nabız değerleri karşılaştırıldı. Sabah-akşam TA değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi. VKI ve nabız değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla;  $p=0,001$ ;  $p=0,025$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16. Hasta ve kontrol gruplarının VKI, TA ve nabız dağılım tablosu**

	<b>Grup</b>	<b>N</b>	<b>ortalama</b>	<b>Std. sapma</b>	<b>P</b>
Vücut Kitle İndeksi	Kontrol	41	28,92	3,84	0,001
	Hasta	40	32,75	5,60	
Sabah TA Sistolik	Kontrol	18	125,83	11,913	0,658
	Hasta	35	124,14	13,64	
Sabah TA Diastolik	Kontrol	18	75,28	9,77	0,262
	Hasta	35	78,29	8,82	
Akşam TA Sistolik	Kontrol	23	130,00	14,69	0,128
	Hasta	5	118,00	19,23	
Akşam TA Diastolik	Kontrol	23	79,35	12,46	0,361
	Hasta	5	74,00	5,47	
Nabız	Kontrol	41	66,68	4,46	0,025
	Hasta	40	69,10	5,04	

Hasta olguların laboratuvar bulguları incelendi (Tablo 17) .

**Tablo 17. Hasta grubunun laboratuvar değer dağılım tablosu**

<b>Hasta</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. sapma</b>
Glukoz	23	125,04	63,470
Üre	20	30,64	7,858
Kreatin	22	0,8568	0,12013
ALT	21	28,16	12,456
GGT	2	24,50	4,950
Total kolesterol	17	201,06	39,659
HDL	20	40,20	10,705
LDL	19	123,99	32,132
VLDL	19	40,242	16,7155
Trigliserid	20	194,55	83,452
HbA1C	16	6,561	1,7573
Hemoglobin	23	15,0783	1,84832
BK	23	8,1222	2,22045
ESR	16	17,25	12,299
CRP	16	7,7888	5,04690

Hasta ve kontrol grubunda TAS, TOS değerleri ve OSİ karşılaştırıldı (Tablo 18). Her iki grupta TAS değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,63$ ). Her iki grupta TOS değerleri açısından anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ ). Her iki grupta OSİ açısından anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ ).

**Tablo 18. Hasta ve kontrol gruplarının TAS, TOS değerleri ve OSİ oranlarının karşılaştırılması**

	Grup	N	ortalama	Std. sapma	P
TAS	Kontrol	41	1,63	0,61	0,63
	Hasta	40	1,58	0,24	
TOS	Kontrol	41	4,65	3,57	0,001
	Hasta	40	19,01	18,18	
OSİ	Kontrol	41	0,67	2,01	0,001
	Hasta	40	1.18	1,02	

Hasta grubunda cinsiyete göre TAS, TOS değerleri ve OSİ karşılaştırıldı. Cinsiyete göre TAS, TOS ve OSİ değerleri açısından aralarında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 19).

**Tablo 19. Hasta grubunda cinsiyete göre TAS, TOS değerleri ve OSİ oranlarının dağılımı**

	Cins	N	ortalama	Std. sapma	P
TAS	Kadın	10	1,54	0,27	0,634
	Erkek	30	1,60	0,24	
TOS	Kadın	10	25,69	27,71	0,634
	Erkek	30	16,79	13,62	
OSİ	Kadın	10	1,26	1,24	0,890
	Erkek	30	1,16	0,96	

Hasta grubunda KAH varlığına göre TAS, TOS değerleri ve OSİ açısından istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 20).

**Tablo 20. Hasta grubunda özgeçmişte KAH varlığına göre TAS, TOS değerleri ve OSİ oranlarının dağılımı**

	<b>KAH</b>	<b>N</b>	<b>ortalama</b>	<b>Std. sapma</b>	<b>P</b>
<b>TAS</b>	Yok	34	1,58	0,24	0,926
	Var	6	1,58	0,27	
<b>TOS</b>	Yok	34	19,31	18,59	0,618
	Var	6	17,31	17,08	
<b>OSİ</b>	Yok	34	1,16	1,05	0,493
	Var	6	1,30	0,87	

Hasta grubunda DM varlığına göre TAS, TOS değerleri ve OSİ açısından istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 21).

**Tablo 21. Hasta grubunda özgeçmişte DM varlığına göre TAS, TOS değerleri ve OSİ oranlarının dağılımı**

	<b>DM</b>	<b>N</b>	<b>ortalama</b>	<b>Std. sapma</b>	<b>P</b>
<b>TAS</b>	Yok	36	1,60	0,24	0,207
	Var	4	1,44	0,21	
<b>TOS</b>	Yok	36	19,92	18,83	0,370
	Var	4	10,81	7,53	
<b>OSİ</b>	Yok	36	1,19	1,07	0,617
	Var	4	1,09	0,40	

PSG’de orta ve ağır hasta grupları TAS, TOS değerleri ve OSİ açısından incelendi. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 22).

**Tablo 22. PSG’de orta, ağır hasta gruplarındaki TAS, TOS değerleri ve OSİ oranlarının dağılımı**

		<b>N</b>	<b>ortalama</b>	<b>Std. sapma</b>	<b>P</b>
<b>TAS</b>	Orta	7	1,62	0,23	0,763
	Ağır	32	1,58	0,25	
	Toplam	39	1,59	0,24	
<b>TOS</b>	Orta	7	25,57	31,87	0,900
	Ağır	32	17,81	14,35	
	Toplam	39	19,21	18,34	
<b>OSİ</b>	Orta	7	0,99	0,92	0,576
	Ağır	32	1,23	1,06	
	Toplam	39	1,19	1,03	



## 5. TARTIŞMA

Uyku basit bir dinlenme değildir. Aktif, kompleks, organize, amacı tam olarak bilinmeyen esansiyel bir durumdur. Uykunun organizma için yaşamsal olduğu bilindiği halde, görevlerini tam olarak belirlemek henüz mümkün olmamıştır (1).

Uyku bozuklukları hakkındaki bilgilerimiz yapılan çalışmalarla giderek artmaktadır. Uyku bozuklukları içerisinde en sık görülen hastalık olan OUAS önemli bir halk sağlığı sorunudur. OUAS hastalarının gelişmiş ülkelerde bile önemli bir kısmı tanı almamış ve tedavisizdir (76).

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (AASM) hazırladığı, uyku bozuklukları sınıflamasına (ICSD-2) göre OUAS "Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur." şeklinde tanımlanmaktadır (77).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda OUAS prevalansı % 1-5 arasında değişmektedir (4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, habitüel horlaması olan olgular alınmış ve toplumumuzdaki OUAS prevalansının % 0.9-1.9 olduğu tespit edilmiştir (21).

Uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu ve kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması, intratorasik negatif basınç artışına, intraplevral basınç dalgalanmalarına, hipoksi, hiperkapni ve asidoza neden olur. Sık tekrarlayan apne ve arousaller otonom sinir sisteminde aktivasyonlar oluşturarak uyanıklık sağlanmakta ve solunum yeniden düzenlenmektedir. Ortaya çıkan bu değişiklikler hemodinamik sistemde önemli değişikliklere yol açarak organizmanın tüm sistemlerini etkileyebilecek komplikasyonlara, sonuç olarak kardiyovasküler, nörovasküler, metabolik bozukluklara yol açarak önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır. OUAS'da bu komplikasyonlar halen tam olarak aydınlatılmamış olan çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır (78).

Uyku sırasında apne-hipopne olaylarıyla birlikte sempatik ileti dalgalanmaları meydana gelir ve bu hastalıktaki arka arkaya gelen deoksijenizasyon-reoksijenizasyon

paterni oluşturur. Bu durum tekrarlayan iskemi/reperfüzyon olaylarına benzer ve sonuçta serbest radikal üretimi ve oksidatif değişikliklere neden olur. Bunun sonucunda gelişen endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz komplikasyonların temelini oluşturur (79,80).

Oksidatif stres, organizmada üretilen serbest oksijen radikalleri ile bunları ortamdan uzaklaştırmakla görevli olan antioksidan savunma sistemleri arasında mevcut olan dengenin, radikaller lehine bozulması sonucu ortaya çıkan bir metabolik durumdur (81). Serbest radikallerin temel kaynağı moleküler oksijendir. Oksijen molekülü reaktif olmamasına rağmen diğer radikallerle reaksiyona girme özelliğine sahiptir. Moleküler oksijenin indirgenmesi sonucunda süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri oluşur (7).

Bu radikaller organizmanın fizyolojisi için gerekli olmalarına rağmen, fazla üretilmeleri durumunda hücrelerin lipid, protein, DNA ve karbonhidratlarına etki ederek doku hasarı ve hücre ölümüne yol açarlar (82).

Oksidatif stres, vücutta birçok sistemi etkileyerek çok sayıda hastalığın patogenezi ve komplikasyonunda rol oynayabilen bir metabolik durumdur. OUAS da organizmada birçok sistemi etkileyen komplikasyonlara sahiptir. OUAS'ın bu etkilerine aracılık eden en önemli faktörlerden birinin oksidatif stres olduğu düşünülmektedir (12).

**Çalışmamızda da hasta grubunda TOS değerleri ve OSİ'nin istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması literatürdeki bilgilerle uyumludur. İstatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamasa da TAS değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmasının oksidan-antioksidan dengesindeki bozukluğu destekler bir bulgu olduğu söylenebilir.**

Literatürde OUAS ve oksidatif stres ilişkisini destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur; Minoguchi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, lipid peroksidasyon belirteci olarak 8-izoprostan düzeyleri incelenmiş ve kontrollere oranla daha yüksek seviyeler bulunmuştur (83). Lavie ve arkadaşları, OUAS'li hastalarda kontrollere kıyasla daha yüksek TBARS (Thiobarbituric Acid-Reactive Substance) ve peroksit düzeyleri göstermişlerdir (84). Yapılan diğer bir çalışmada, serum MDA düzeyleri ölçülmüş ve kontrollere göre anlamlı derecede yüksek sonuçlar elde edilmiştir (85).

Barcelo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada OUAS'ı olan ve sağlıklı gönüllülerden oluşan iki grup arasında TAS düzeyi karşılaştırılmış ve hastalarda TAS düzeyi daha düşük bulunmuştur. Yine bu çalışmada OUAS grubunda TAS düzeyinin CPAP tedavisi ile artış gösterdiği saptanmıştır (86).

Barcelo ve arkadaşlarının (87) yaptığı bir çalışmada lipid peroksidasyonun bir göstergesi olan MDA seviyesi incelenmiştir. OUAS'lı hastalarda serum MDA seviyesinin kontrol grubundan yüksek olduğunu ve bunun CPAP tedavisi ile normale döndüğünü göstermişlerdir.

Christou ve arkadaşları (88) tarafından yürütülen bir çalışmada OUAS hastalarının antioksidan kapasiteleri, kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir. Ancak şiddetli OUAS'ı olan hastalarda daha düşük antioksidan kapasitesi olduğu ve bu durumun aşırı oksidatif stresin bir yansıması olduğu sonucuna varılmıştır.

Christou ve arkadaşlarının (89) yaptığı, oksidatif stres göstergesi olarak reaktif oksijen metabolitlerini gösteren D-ROM seviyesinin incelendiği başka bir çalışmada OUAS'lı hastalarda D-ROM seviyesi yüksek bulunmuş, hatta OUAS şiddeti ile korele olduğu tespit edilmiştir. Christou ve arkadaşları (88) tarafından yürütülen bir çalışmada OSAS hastalarının antioksidan kapasiteleri, kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir. Bu çalışmada şiddetli OUAS'ı olan hastalarda daha düşük antioksidan kapasitesi tespit edilmiştir ve bu durum aşırı oksidatif stresin bir yansıması olarak yorumlanmıştır.

Çalışmamızda orta ve ağır OUAS hastaları arasında TAS, TOS değerleri ve OSİ açısından anlamlı farklılık bulunmamışsa da ağır OUAS grubunda literatürle uyumlu olarak TAS değeri daha düşük, OSİ daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık hasta grubumuzun nispeten küçük bir grup olması ve baskın olarak ağır OUAS'lı hastaların çalışmaya alınmış olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda hastaların %70'den fazlasında hipertansiyon, akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus gibi sistemik hastalıkların eşlik ettiğinin görülmesi OUAS'ın sistemik hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırıcı bir faktör olduğunu düşündürmüştür. Aslında bu hastalıkların varlığının OUAS'ın ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı yada herhangi bir mekanizmanın hem sistemik hastalıkları hem de OUAS'ı ortaya çıkarttığı da tartışılabilir. Bu önermelerden hangisinin geçerli olduğu ile ilgili bilginiz henüz yetersizdir. Ancak oksidatif stresin bu klinik durumların tümünde önemli bir ortak nokta olduğu söylenebilir.

OUAS'da en önemli komplikasyonlar kardiyovasküler ve nörovasküler alanda görülmesine rağmen birçok sistemik hastalıkla birlikteliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %40'ında eşlik eden sistemik hastalık tespit edilmiştir. Hastaların %18'inde hipertansiyon, %7'sinde koroner arter hastalığı, myokard enfarktüsü ve anjina, %4,5'inde astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %2,4'ünde diabetes mellitus, %2'sinde psikiyatrik bozukluklar ve %1'inde epilepsi görüldüğü izlenmiştir (90).

OUAS'ın kardiyovasküler ve nörovasküler hastalıklar için önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu son yıllar içinde giderek anlaşılır hale gelmiştir. Normal koşullarda uyku sırasında, kardiyovasküler sistemde sağlıklı bireylerde bile çok sayıda olumsuz değişiklikler yaşanırken (NREM'de hipotansiyon, bradikardi, kardiyak out-put ve sistemik vasküler rezistansta azalma, REM'de taşikardi ve bradikardi atakları ve yine 1. derece AV blok ve Wenckebach AV blok normal insanlarda uykuda sık görülür.), bu değişiklikler OUAS'lı hastalarda çok daha belirgin olmakta ve önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir.

OUAS'da kardiyovasküler komplikasyonları arttıran temel nedenlerin hipoksi ve intratorasik basınç dalgalanmalarına yanıt olarak gelişen sempatik sistem aktivasyonu ile intermittan re-oksjenasyon re-perfüzyon hasarı sonucu geliştiği düşünülen inflamatuvar yolların selektif aktivasyonudur (91,92).

OUAS'ın kardiyovasküler komplikasyonları içerisinde en sık görüleni hipertansiyondur (93).

Birçok epidemiyolojik, deneysel ve girişimsel çalışmalar, OSAS ile hipertansiyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Deneysel çalışmalarda fare ve köpekler üzerinde obstrüktif anormal solunum olaylarının kalıcı hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir (94,95).

Wisconsin Uyku Kohort çalışmasında, apne-hipopne indeksi 15 ve üzeri olan OSAS hastalarında, diğer faktörlerden bağımsız olarak 3 kat daha fazla hipertansiyon gelişme riski olduğu gösterilmiştir (96).

Yapılan birçok çalışmada OUAS ve hipertansiyon birlikteliğinin sık olduğu gösterilmiştir. Örneğin; Bayram ve ark.'nın (97) yaptığı bir çalışmada hastaların %56'sında, Lavie ve ark.'nın (98) yaptığı bir çalışmada %45,3'ünde, Nieto ve ark.'nın (99) yaptığı bir çalışmada da %62,6'sında hipertansiyon varlığı izlenmiştir.

OUAS tedavisi üzerine yapılan çok sayıdaki çalışmada da, OUAS tedavisi ile hipertansiyonun kontrol altına alındığı gösterilmiştir (100-103). Ancak bu konuda olumsuz sonuçlara işaret eden çalışmalar da bulunmaktadır (104). Nazal CPAP ile gerçekleştirilen OUAS'a yönelik tedavi deneylerinin kan basıncı üzerindeki etkilerine ilişkin sonuçların metaanalizi gerçekleştirilmiştir (105,106). Ancak bu çalışmalarda OUAS şiddeti ve dahil etme/ dışlama kriterleri arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin, kan basıncı üzerinde minimum düzeyde etki olduğunu gösteren bir çalışmada, hipertansiyon veya antihipertansif ilaç kullanımı birer dışlama kriteri olarak verilmiştir (40). Güncel metaanalizlerde bu farklı çalışmaların hep beraber incelediği dikkate alınırsa, tüm çalışmalar genelinde hesaplanan ortalama kan basıncı düşüşünün istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde, ancak aynı zamanda küçük çaplı olmasının şaşırtıcı bir sonuç olmadığı anlaşılır (105,106).

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının hipertansiyon açısından benzer bulunması, çalışma grubunun sayıca az olması ve /veya hastaların hipertansiyon açısından ayrıntılı olarak izlenmemiş olmasına bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızda da literatürdekine benzer şekilde hasta ve kontrol grupları arasında KAH yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu izlenmiştir.

Obstrüktif uyku apne sendromu, iskemik kalp hastalığına yatkınlık oluşturan akut ve kronik etkilere sahiptir. Uyku sırasında apne epizodlarına bağlı ortaya çıkan yaygın hipoksemi, karbondioksit retansiyonu, sempatik aktivasyon ve kan basıncı artışı miyokard iskemisine neden olur. Uzun dönemde, hipertansiyonun gelişmesi, endotelin gibi vazoaaktif ve trofik maddelerin üretimi, enflamatuar ve koagülasyon mekanizmalarının aktivasyonu iskemik kalp hastalığının gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Bir miyokardiyal enfarktüs geçirmiş olan ve enfarktüsten 2 ile 3 hafta sonra değerlendirilen hastalarda, olay gerçekleşme zamanları, OUAS'sı bulunan ve bulunmayan hastalar arasında farklı bulunmuştur. OUAS'sı bulunan hastalarda gece yarısı ile sabah 6 arasında miyokardiyal enfarktüs gerçekleşme oranı %32 iken, OUAS'sı bulunmayan hastalar için oran yalnızca %7 dolaylarında olduğu bildirilmiştir (107).

Moore ve ark. (108) yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalığı tespit edilen olgularda PSG ile erkeklerin %37'sinde, kadınların %30'unda OUAS olduğu saptanmıştır.

Çalışmalar, OUAS'sı bulunmayan kişilere veya OUAS'sı bulunan ve CPAP tedavisi gören hastalara kıyasla OUAS'sı bulunan ve tedavi görmeyen hastalarda takip yılları boyunca çok sayıda kardiyak olay, strok, miyokardiyal enfarktüs ve yüksek oranda kardiyak ölüm gerçekleştiğini göstermektedir. CPAP tedavisi gören OUAS hastalarında karşılaşılan kardiyak olay oranları ve kardiyak ölümler, OUAS bulunmayan kontrol gruplarında kaydedilen değerlerle eşit bulunmuştur (109). Uyku Kalp Sağlığı Kohort Çalışmasında, OUAS'ın koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (110).

Oksidatif stresin birçok kalp hastalığının oluşum ve ilerlemesi sürecindeki önemi çalışmalarla ortaya konmuştur (111-113).

Serdar ve ark. (114) koroner arter hastalığı olan 154 kişi ve koroner arter hastalığı olmayan 54 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada serum antioksidan düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

McMurray ve ark. (115) kararlı ve kararsız anjinali hastalarda miyokardiyal iskemi ve reperfuzyona bağlı olarak, MDA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızda hasta olgularda DM daha sık olduğu görülmüş ancak kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Açlık glukoz, glikolize edilmiş hemoglobin düzeyleri ve insülin, OUAS hastalarında vücut ağırlığından bağımsız olarak daha yüksek bulunmuştur (116,117). Bazı çalışmalarda OUAS'ın insülin direncini arttırdığı gösterilmiştir (118).

Bazı çalışmalar, nazal CPAP ile yapılan tedavinin insülin sensitivitesini arttırdığını göstermekte iken, (119-121) diğer çalışmalarda bu etki tespit edilmemektedir (122). İnsülin sensitivitesinde görülen tüm gelişmeler, nispeten daha az obez olan hastalar (vücut kitle indeksi [VKI] < 31 kg/m<sup>2</sup>) için kaydedilmiştir. En obez hastalarda, insülin sensitivitesinde değişim saptanmamıştır. Mevcut durum; bu hastalarda, obezite etkileri, OUAS tedavisinin etkilerine ağır basıyor olabilir veya alternatif olarak, OUAS'sı bulunan ve çok obez olan hastalar, OUAS kaynaklı olumsuz mekanizmaların insülin sensitivitesi üzerindeki etkilerine uzun süre boyunca belirgin

düzyeyde maruz kaldıklarından, açığa çıkan değışimler geri döndürülemez bir niteliğe bürünmüş olabilir şekilde detaylandırılmıştır (120).

Çalışmalarda uyku apnesinin şiddeti, insülin rezistansı ile korelasyon göstermiş, ağır OUAS hastalarında diyabet gelişme riski 5 kat daha fazla bulunmuştur (117,118,123).

Oksidatif stresin hem DM'de hem de komplikasyonlarının oluşumunda önemli rolü olduğu yıllardan beridir bilinmektedir (124,125).

Oksidatif stres ve DM ilişkisini gösteren çalışmalarda, nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değışikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı (126) ve antioksidan savunma sistemini değıştirdiği vurgulanmaktadır (127).

Yapılan bir çalışmada proliferatif diabetik retinopatili hastaların serum MDA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (125). Ihara ve ark. (128) farelerde deneysel DM oluşturmuş ve bir oksidatif stres belirteci olan 8-OHdG seviyesini incelemişler ve 8-OHdG seviyesinin normal deneklerden yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda hasta grubunda VKI daha yüksek ve istatistiksel olarak bulunmuş ve anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular literatürlerle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Yüksek vücut kütlesi ve abdominal yağ birikimi, sadece lipit deposu olarak değil, içerdiği sitokinler ve hormonlarla birlikte enflamatuvar reaksiyon, hipertansiyon, dislipidemi, glikoz anormallikleri ve oksidan-antioksidan dengesinin bozulmasını tetikleyebilen bir metabolik doku olarak görülmelidir (129,130).

Leptin; adipoz dokuda üretilen ve beyne ulaşır, hipotalamus üzerinden yeme dürtüsünü inhibe eden bir proteindir. Bazı çalışmalarda, obezite ile yüksek leptin seviyeleri arasında bağlantı bulunmuştur. Leptin seviyelerini sirkadyan ritim ve uyku modüle eder (131). Hipoksi ve hiperkapninin leptin salınımını artırdığı bildirilmiş (132) ve OUAS şiddeti, leptin seviyelerinin yükselişiyile bağlantılandırılmıştır (133).

Murri ve ark.'nın (134) yaptığı bir çalışmada leptin seviyeleri ile oksijen desaturasyon indeksi ve AHI gibi OUAS şiddeti parametreleri arasında pozitif korelasyon ortaya çıkmıştır.

Epidemiyolojik çalışmalarda, vücut ağırlığındaki artış OUAS için en güçlü risk faktörü olarak gösterilmektedir. Zaman içinde vücut kütle indeksindeki artışın OUAS'nin ilerlemesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Çalışmalarda, diyetle ya da cerrahi olarak kilo kaybına bağlı olarak OUAS ciddiyetinde düşme olduğu gösterilmiştir (135,136).

Minoguchi ve arkadaşları (83), OUAS ve obezitenin lipid peroksidasyonundaki yükselmelere birbirinden bağımsız olarak katkıda bulduklarını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada AHİ değerlerinin VKI ile belirgin artış gösterdiği saptanmıştır (137).

Sonuç olarak, ciddi bir toplum sağlığı sorunu olan OUAS hem nörolojik hem de sistemik hastalıklar açısından çok önemli bir durumdur. Ne kendi oluşumu ne de diğer sistemik hastalıklarla birlikte sık görülmesinin mekanizmaları henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Hastalık sürecinde oksidan-antioksidan dengenin bozulmuş olması ortaya çıkış ve komplikasyonlarının oluşmasında rol alan mekanizmalarda önemli bir yere sahip olabilir. Yapılacak tüm çalışmaların OUAS'ın oluş mekanizmasının aydınlatılmasına yardımcı olacağını; hem tedavi edici hem de koruyucu hekimlik açısından önemli bilgiler sağlayacağını ve çok sık görülse bile çoğu kez gözden kaçan bu sağlık sorununun fark edilebilmesini kolaylaştıracağını düşünüyoruz.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Obstrüktif uyku apne sendromu ile kontrol grubu arasında TAS, TOS değerleri ve OSİ açısından yapılan karşılaştırmada, TOS değeri ve OSİ istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

2. Orta ve ağır OUAS hastaları arasında TAS, TOS değerleri ve OSİ açısından anlamlı farklılık bulunmamışsa da ağır OUAS grubunda literatürle uyumlu olarak TAS değeri daha düşük, OSİ daha yüksek bulundu.

3. Çalışmamızda hastaların %70'den fazlasında hipertansiyon, akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus gibi sistemik hastalıkların eşlik ettiği görüldü.

4. Çalışmamızda hasta grubunda koroner arter hastalığı görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu izlendi.

5. Hasta olgularda DM'un daha sık olduğu görüldü ancak kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

6. Hasta grubunda vücut kitle indeksinin daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

## KAYNAKLAR

1. Shneerson JM. Sleep Medicine: A Guide to Sleep and its Disorders (2<sup>nd</sup>ed). 2005. Blackwell Publishing. 229-62.
2. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed.: Westchester, Ilionis: American Academy of Sleep Medicine. 2007:1-51
3. ASDA-Diagnostic Clasification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorder. Diagnostic and Coding Manuel, Ed.2; Lawrance, KS: Allen Press Inc. 1997.
4. Stradling JR. Obstructive Sleep Apnea: Definitions, epidemiyolgy and natural history. Thorax. 1995;50:683-89.
5. Çuhadaroglu Ç. Uykuyla İlişkili Solunum Bozuklukları. Ed. Özlü T, Metintaş M, Ardıç S. Türk Toraks Derneği Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler. Ankara. 2008;493-508.
6. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik bulgular). Türkiye Klinikleri. 2008;1:40-45.
7. Halliwell B, Cross CE, Gutteridge JMC. Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? J Lab Clin Med 1992;598-620.
8. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroğlu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. FASEB J. 2003;17:1195-14.
9. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. BioEssays. 2004;26:533-42.

10. Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. *Türk ORL Arşivi*. 1998;36:33-36.
11. Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radic Biol Med*. 1999;27(11):1173-81.
12. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003;290(14):1906-14
13. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman, AP(ed). *Fishman Pulmoner Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill Book Company; 1998;1617-37.
14. Bery RB, Foster R. Obstructive sleep apnoea hypopnoea syndromes: Definitions, epidemiology, diagnosis and consequences. In: Carney PR, Berry RB, Gayer JD eds. *Clinical Sleep Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000;254-77.
15. Carrol E. Cross, Halliwell B. Oxygen-derived Species: Their relation to Human Disease and Environmental Stress. *Environ Health Perspect*. 1994;102(10):5-12.
16. Kryger MH. Fat, sleep and Charles Dickens: Literary AN Medical Contributions to the Understanding of Sleep Apnea. *Clin Chest Med*. 1985;6:555-562.
17. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmans AG. Extreme Obesity Associated with Alveolar Hypoventilation. A Pickwickian Syndrome. *Am J Med*. 1956;21:811-818.
18. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med*. 1976;27:465-84.
19. ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. *The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual*. 2nd edition. Lawrence, KS: Allen Press Inc. 1997;29-31.
20. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apne. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;(5):136-143.

21. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1997;45:7-11.
22. Kokturk O, Kokturk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1998;463:288-300.
23. Akkaya A, Öztürk Ö. Uyku Apne Sendromu Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri*. 2008;1:50-57.
24. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-35.
25. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1998;46:187-92.
26. Redline S, Strohi KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med*. 1998;19:1-19.
27. Bixler EO, Kales A, Soldates CR, Kales JD, Healey S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry*. 1979;136:1257-62.
28. İzci B, Ardic S, Fırat H, Sahin A, Altınors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 2008;12:161-68.
29. Banno K, Kryger MH. Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Med*. 2007;8(4):400-26.
30. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep*. 1996;19(2):104-15.
31. Lyle D. Obstructive Sleep Apnea. *American Family Physician*. 1999;60:2279-86.
32. Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques. *Otolaryngol Clin North Am*. 1998;31:931-68.

33. Bloch KE. Polysomnography: a systematic review. *Technology and Health Care*. 1997;5:285-305.
34. Köktürk O. Uygunun izlenmesi (2). *Polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1999;47 (4):499-511.
35. Pomeranz B, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;248:151-3.
36. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P. et al: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2):178-93.
37. Sanders MH. Medikal therapy for sleep apnoea. In: Kryger MH, Roht T, Dement WC(eds). *Principles and Practice of sleep medicine*. Philadelphia: W.B Saunders Company. 1994;677-94.
38. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. *Chest*. 1999;115(3):863-6.
39. Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure vs placebo continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea. *Chest*. 1999;116:1545-49.
40. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebocontrolled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:344-48.
41. Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, Leuenberger UA. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153: 1333-8.
42. Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 1996;334:99-104.
43. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med*. 1991;91:14-22.

44. Halliwell B, Gutteridge JM. Comments on review of Free Radicals in Biology and Medicine, second edition, by Barry Halliwell and John M.C. Gutteridge. *Free Radic Biol Med.* 1992;12(1):93-5.
45. Tamer L, Polat G. Serbest radikaller. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2000;1:52-58.
46. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2002;33(2):110-118.
47. Halliwell B, Gutteridge MC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J.* 1984;219:1-14.
48. Halliwell B. An attempt to demonstrate a reaction between superoxide any hydrogen perokside. *Febs Letters.* 1976;72(1):8-10.
49. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995;41(2):1819-28.
50. Winterbourn CC, Kettle AJ. Radical-radical reactions of superoxide: apotential route to toxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;305:729-736.
51. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys.* 1986;246:501-514.
52. Memisogullari R. The Role of Free Radicals and the effect of Antioxidant in Diabetes. *Düzce Tıp Fakültesi Tıp Dergisi.* 2005;3:30-39.
53. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I. Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func.* 2003;21:291-96.
54. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis.* 2003;(4):41-51.
55. Schoneich C. Reactive oxygen species and biological aging: a mechanistic approach. *Exp Gerontol.* 1999;34:19-34.

56. Sohal RS. Mitochondria generate superoxide anion radicals and hydrogen peroxide. *FASEB J.* 1997;11:1269-70.
57. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids.* 1987;44:227-53.
58. Rio DD, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism Cardiovascular Disease.* 2005;15:316-28.
59. Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids and The Oxidative Strees Study Group: Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *J Respir Crit Care Med.* 1997;156:341–347.
60. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem.* 1992;286:607–611.
61. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993;26:351–357.
62. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance *J Free Radical Res.* 1992;16:75–87.
63. Totter JR. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1980;77: 1763-1767.
64. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Dicle Tıp Fakültesi Dergisi.* 2005; 3: 30-39.
65. Kinnula VL, Paakko P, Soini Y. Antioxidant enzymes and redox regulating thiol proteins in malignancies of human lung. *FEEBS.* 2004;1-6
66. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *TIBS* 2000; 25: 502-507.

67. Cros CE, Halliwell B, Borish E et al. Oxygen Radicals And Human Disease. *Ann Intern. Med.* 1987;107:526-45.
68. Zhao J, Liu XJ, Ma JW et al. DNA damage in healthy term neonate. *Early Hum Dev.* 2004;77:89-98.
69. Zamocky M, Koller F. Understanding the structure and function of catalases: clues from molecular evolution and in vitro mutagenesis. *Progress in Biophysics & Molecular Biology.* 1999;72: 19-66.
70. Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi.* 2004; 14:52-60.
71. Cnubben NHP, Rietjens IMCM, Wortelboer H, Zanden J., Bladeren PJ. The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2001; 10:141-152.
72. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38:1103-11.
73. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37:112-9.
74. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37:277-85.
75. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased Oxidative stres in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005;100:61-4.
76. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* 1997; 20: 705-06.
77. American Academy of Sleep Medicine. *ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed.* Westchester, Illinois: AASM, 2005.



78. Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Shelton T. The health effects of obstructive sleep apnea and the effectiveness of treatment with continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *Br Med J.* 1997;314:851-860.
79. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995; 96: 1897-1904.
80. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):348-53.
81. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? *Redox Rep.* 2004;9(3):145-52
82. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem.* 1992;59(5):1609-23
83. Minoguchi K, Yokoe T, Tanaka A, Ohta S, Hirano T, Yoshino G., Association between lipid peroxidation and inflammation in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2006;28:378-385.
84. Lavie L, Vishevsky A, Lavie P, Oxidative stress and systemic inflammation in patients with sleep apnea: Role of obesity. *Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Med Sleep and Biol Rhyth.* 2007;5:100-110.
85. Dikmenoglu N, Çiftçi B, İleri E, Güven S, Seringeç N, Aksoy Y, Ercil D, Erythrocyte deformability, plasma viscosity and oxidative status in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2006; 7:255-261.
86. Barcelo A, Barbe F, de la Pena M, Vila M, Perez G, Pierola J, Duran J, Agusti AG. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J.* 2006; 27: 756–760.
87. Barcelo A, Miralles C, Barbe F, Vila M, Pons S, Agusti AG. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2000;16(4):644-7.

88. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulisanis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med.* 2003; 4: 225-228.
89. Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulisanis KI. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath.* 2003;7(3):105-10.
90. Sayam G, Selçuk ÖT, Fırat H, Tatar EÇ, Özdek A, Korkmaz H, Ardıç S. Merkezimizde incelenen hastalarda tıkalı uyku apne hipopne sendromu ve sistemik hastalık birlikteliği. *KBB-Forum* 2009;8(2):28-32.
91. McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU COST action B26. Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease:current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J.* 2007;29: 156-78.
92. Eriş GB, Acıcan T. Obstrüktif uyku apne sendromunun sonuçları-I (Kardiyovasküler Sonuçları). *Türkiye Klinikleri* .2008;1: 74-81.
93. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev.* 2005;9(2):131-40.
94. Fletcher E, Lesske J, Qian W, et al. Repetitive episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension.* 1992;19:555-61.
95. Brooks D, Horner L, Kozar C, et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: evidence from a canine model. *J Clin Invest.* 1997; 99:106-9.
96. Peppard P, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleepdisordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378-84.
97. Bayram NA, Çiftçi B, Güven SF, Bayram H, Diker E. Relationship between the severity of obstructive sleep apnea and hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007;7(4):378-82.
98. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000;320(7233):479-82.

99. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283(14):1829-36.
100. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: A randomised parallel trial. *Lancet*. 2002;359:204-210.
101. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:68-73.
102. Norman D, Loredó JS, Nelesen RA, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Ziegler MG, Dimsdale JE. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:840-845,.
103. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50:417-423.
104. Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, Almeida-Gonzalez C. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: A placebo-controlled trial. *Chest*. 2006;129:1459-1467.
105. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, Ryan CF, Fleetham J, Choi P, Ayas NT. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2007;185:67-72.
106. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: Evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:757-764.
107. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, et al: Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:343-346.

108. Moe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest*. 1996;109:659-663.
109. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-1053.
110. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleepdisordered breathing and cardiovascular disease: crosssectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:19-25.
111. Singal PK, Khaper N, Palace V, Kumar D. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease. *Cardiovasc Res*. 1998;40:426-32.
112. Aral H, Türkmen S. Oksidatif stres ve hastalıklarla ilişkisi. *Folia*. 2002;4:1-5.
113. Demircan G, Diraman E, Demircan S. The role of oxidative stress in heart diseases. *Arch Turk Soc Cardiol*. 2005;33(8):488-492.
114. Serdar Z, Aslan K, et al. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clinical Biochemistry*. 2006;39:794-803.
115. McMurray J, Chopra M, et al. Evidence for oxidative stress in unstable angina, *Br. Heart J*. 1992; 68:454-457.
116. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1151-1158.
117. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, et al. Sleepdisordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med*. 2001;249:153-161.
118. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:670-6.

119. Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, et al: The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004;71:252-259.
120. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al: Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:156-162.
121. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, et al: Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: Effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1681-1685.
122. Smurra M, Philip P, Taillard J, et al: CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. *Sleep Med*. 2001;2:207-213.
123. Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, et al. Sleepdisordered breathing and insulin resistance in middleaged and overweight men.*AmJ Respir Crit Care Med*. 2002;165: 677-682.
124. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991;40(4):405-12.
125. Uçgun Nİ, Yarışan A, Düzgünçınar Ö, Gürsel E, Diabetik Retinopati ve Oksidatif Stres. *Ret-Vit*. 2005;13: 299-302.
126. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes*. 1999; 48(1): 1-9.
127. Elmalı E, Altan N, Bukan N. Effect of sulphonylurea glibenclamide on liver and kidney antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Drugs R.D*. 2004; 5(4): 203-8.
128. Ihara Y, Toyokuni S, Uchida K, Odaka H, Tanaka T, Ikeda H, Hiai H, Seino Y, Yamada Y. Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic beta-cells of GK rats, a model of type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999; 48(4): 927-32.

129. Alam I, Lewis K, Stephens JW, Baxter JN. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: allproinflammatory states. *Obes Rev.* 2006; 8: 119-127.

130. Knutson K, Spiegel K, Penev P et al. The metabolic consequences of sleep deprivation. *SleepMed Rev.* 2007; 11: 163-178.

131. Simon C, Gronfier C, Schlienger JL, Brandenberger G. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1893-9.

132. Saaresranta T, Polo O. Does leptin link sleep loss and breathing disturbances with major public diseases? *Ann Med.* 2004;36:172-83.

133. Manzella D, Parillo M, Razzino T, et al. Soluble leptin receptor and insulin resistance as determinant of sleep apnea. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:370-5.

134. Murri M, Alcazar-Ramirez J, Garrido-Sanchez L, Linde F, Alcaide J, Cardona F, Tinahones FJ. Oxidative stress and metabolic changes after continuous positive airway pressure treatment according to previous metabolic disorders in sleep apnea-hypopnea syndrome patients. *Transl Res.* 2009;154(3):111-21

135. Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev.* 2000;4:435-452.

136. Grunstein RR, Stenlof K, Hedner JA, Peltonen M, Karason K, Sjostrom L. Two year reduction in sleep apnea symptoms and associated diabetes incidence after weight loss in severe obesity. *Sleep.* 2007;30:703-710.

137. Wysocka E, Cofta S, Cymerys M, Gozdzik J, Torlinski L, Batura-gabriel H. The impact of the sleep apnea syndrome on oxidant-antioxidant balance in the blood of overweight and obese patients. *J physiol Pharmacol.* 2008;59:761-769.

## 8. EKLER

## Ek: 1- Klinik sorgulama formu

Tarih:		Dosya no:		Form	
no:					
Ad-soyad:			Tel no(ev-iş-cep):		
Cins: 1-K		2-E		Medeni durum: 1- evli 2-bekar	
Yaşı:					
Eğitim durumu: 1-yok 2-okur-yazar 3-ilkokul 4-ortaokul 5-lise 6-YO					
Mesleği: 1-EK 2-Şöför 3-memur 4- esnaf 5-öğrenci 6-işçi 7- diğer:					
Ayrıntıları belirtin:					
Hangi elini kullanıyor(yazı için) 1-R			2-L		Kilo: Boy: VKİ:
Metabolik sendrom parametreleri:					
Oral kontraseptif kullanımı var mı? 1-H 2-E hangi preparatı/kaç yıldır					
Alkol kullanımı: 1- E miktar/gün			2-H		Sigara kullanımı: 1- E miktar/gün 2-H
ÖZGEÇMİŞ Bilinen hastalığı var mı? 1. yok					
İlaç kullanıyor mu? İsimleri			İlaç kullanıyor mu? İsimleri		
2. HT				8. Endokrin hastalık	
3. KAH				9. Kc hastalığı	
4. Böbrek hastalığı				10. Migren	
5. DM				11- Uyanırken BA	
6. İnfeksiyon hastalığı				12- Ac. hastalığı	
7. Strok				13- kapak hastalığı	
14. Diğer				15. Diğer	
SOYGECMİŞ (bilinen hastalıklar) 1. yok Kimde- lerde					
2. HT				7- inme	
3. KAH				8- Endokrin hastalık	
4. Böbrek hastalığı				9. Diğer	
5. DM				10. Diğer	
6. primer başağrısı				11. Diğer	
Kardiyovasküler risk faktörleri 1. yok 2-var (yukarıya bak)					
İlaç kullanıyor mu? (evetse isim de yazın) 1- hayır					
İsim	yararlı	değil	İsim	yararlı	değil
2- amlodipin			7- alfa2		12- buformin
3- ACE inhibitörü			8- insülin		13- tolbutamis
4- Ca kanal blok.			9- metformin		14- glipizid
5- beta blokör			10- fenformin		15- gliklazid
6- ASA			11- SSRI(isim)		16- diğer





## Ek: 2-Uyku sorgulama formu

	Hayır	Bazen	Her zaman
1. Yeterli süre uyumama rağmen gün içinde yorgun ve uykulu oluyorum			
2. Haftada 2-3 gece uykuya dalmakta güçlük çekiyorum.			
3. Akşam saatlerinde veya yatağa girdiğimde bacaklarımda isimlendiremediğim bir huzursuzluk hissediyorum.			
4. Uyuyamayacağım fikri akşam saatlerinden itibaren beni endişelendiriyor.			
5. Yatakta sürekli bacaklarımı hareket ettirmek zorunda kalıyorum.			
6. Gece içinde nefes alamama hissi ile uyanıyorum.			
7. Horlamamın yan odalardan duyulacak kadar şiddetli olduğu söyleniyor.			
8. Uykuda nefesimin durduğu söyleniyor.			
9. Gece içinde en az bir kez tuvalete gitmek zorunda kalıyorum.			
10. Geceleri baş, boyun veya göğsümde terleme oluyor.			
11. Sabah yorgun ve baş ağrısı ile uyanıyorum.			
12. Geceleri bacaklarıma kramp girebiliyor.			
13. Toplantılarda, okurken veya TV seyrederken uyuyakalabiliyorum.			
14. Uykululuk nedeniyle eskisi kadar uzun süre araba kullanamıyorum.			
15. Gün içinde zaman zaman dayanılmaz uykululuk atakları yaşıyorum.			
16. Çok sık rüya görüyorum			
17. Geceleri uykudan bağırarak ve korku ile uyandığım söyleniyor.			



**Ek: 4- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu**

**Çalışmanın adı:** Obstrüktif uyku apne sendromu(OSAS) olan hastalarda adrenomedullin,urotensin,CGRP,NO düzeylerinin ve oksidan-antioksidan durumlarının araştırılması.

**Çalışmanın amacı:** Obstrüktif uyku apne sendromu teşhisi konmuş olan hastalarda adrenomedullin,urotensin,CGRP,NO düzeylerinin ve oksidan-antioksidan durumlarının araştırılması ve komplikasyonların gelişmesi ve /veya şiddetiyle ilişkili olup olmadıklarının anlaşılması.

Bu çalışma sırasında OUAS tanısı düşünülmüş ve Avukat Cengiz Gökçek Devlet hastanesi uyku ünitesinde uyku durumuyla ilgili bir çalışma olan polisomnografi yapılarak OUAS tanısı doğrulanmış olan en az 30 hasta ve çalışmaya katılmayı kabul eden benzer yaş grubunda OUAS olmayan 30 kontrol grubu dahil edilecektir.Sizinle ilgili sağlık bilgileriniz ,genel uyku değerlendirmeniz ,fizik muayene ve nörolojik muayene bulgularınız kaydedilecektir.Daha sonra sizden araştırma için gerekli olan 15-20 ml venöz kan örneği alınacaktır.2-3 ay sonra ikinci bir kan örneği alınacak ve benzer uygulamalar tekrar yapılacaktır.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır.Bu çalışmaya katıldıktan sonra herhangi bir zamanda fikrinizi değiştirdiğiniz takdirde ilgilidoktorunuza bilgi vererek çalışmadan çıkabilirsiniz.Çalışmaya katılmadığınız veya çalışmadan çıkma kararı verdığınız takdirde de bu kararınızdan dolayı herhangi bir zarar görmeyeceğinizden emin olun.

Bu çalışmadan dolayı elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

Kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Bu çalışmaya katılmaya karar verdiğimizde hekiminizin size anlatacağı işlemlere katılmayı kabul ettiğinizi,çalışma süresince hekiminizin gelmenizi istediği tarihlerde hekiminizle görüşmek üzere kontrole gelmeyi kabul ettiğinizi;İlgili hekimin gerek gördüğü taktirde sizi çalışmadan çıkarabileceğini de lütfen aklınızda tutunuz.

Hamile olma ihtimaliniz varsa doktorunuza bildirmeniz gerekmektedir. Çalışma süresince Dr Mesut Bulut`a 0-505-4502604.nolu telefon aracılığı ile ulaşabilirsiniz.

Size katılmanız için teklif edilen çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 18-06-2009 tarih ve06-2009/275 .....no ile onaylanmıştır.

Çalışma boyunca sizden ek bir ücret talep edilmeyecektir;size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır

Ben, .....,yukarıdaki metni okudum ve katılmam istenen ‘Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) olan hastalarda adrenomedullin,ürotensin,CGRP,NO düzeylerinin ve oksidan- antioksidan durumlarının araştırılması’ isimli çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım.Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Bu çalışmayı istediğim zaman bırakabileceğimi ve bıraktığım zaman tedavimi bilinen en iyi şekilde ve sürdürmeye devam edeceğimi anladım.

Bu koşullarda söz konusu çalışmaya (‘Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) olan hastalarda adrenomedollin, ürotensin, CGRP,NO düzeylerinin ve oksidan-antioksidan durumlarının araştırılması’)kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı (çocuğumun/ vasisi olduğum ..... bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.